

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technológie



DIPLOMOVÁ PRÁCA

**Hodnotenie tokových vlastností, lisovateľnosti a vlastností tabliet v zmesiach
mikrokryštalickej celulózy a TRI-CAFOS® 200-7.**

Evaluation of flow properties, compressibility and tablet properties of mixtures
containing microcrystalline cellulose and TRI-CAFOS® 200-7.

Hradec Králové, 2020

Daniel Višňovský

Prehlásenie

„Prehlasujem, že táto práca je mojím pôvodným autorským dielom. Všetka literatúra a ďalšie zdroje, z ktorých som pri spracovaní čerpal, sú uvedené v zozname použitej literatúry a v práci riadne citované. Práca nebola využitá k získaniu iného alebo rovnakého titulu.“

V Hradci Králové

Daniel Višňovský

Pod'akovanie

Rád by som poďakoval vedúcej mojej diplomovej práce, PharmDr. Petre Svačinovej, PhD. za ochotu, odborné vedenie, pomoc a rady pri spracovávaní mojej diplomovej práce. Tiež by som rád poďakoval Lenke Svobodovej za pomoc a rady pri získavaní údajov pre praktickú časť diplomovej práce.

Obsah

1	Abstrakt.....	5
2	Abstract.....	6
3	Zadanie a ciele práce.....	8
4	Úvod.....	9
5	Teoretická časť.....	10
5.1	Klzné látky	10
5.2	Fosforečnan vápenatý.....	16
5.3	Dibázický fosforečnan vápenatý	18
5.4	PharSQ® Spheres CM	20
5.5	Tri-Cafos®	21
5.5.1	Charakteristika	21
5.5.2	Výroba	23
5.5.3	Využitie.....	24
5.5.4	Inkompatibility.....	24
5.6	Lisovanie	25
5.6.1	Energetické hodnotenie lisovacieho procesu	26
5.6.2	Lisovanie fosforečnanov	27
6	Experimentálna časť	32
6.1	Použité suroviny.....	32
6.2	Použité prístroje	33
6.3	Použité metódy.....	34
6.3.1	Príprava tabletoviny.....	34
6.3.2	Hodnotenie sypnosti a sypného uhla	34
6.3.3	Hodnotenie sypnej a setresnej hustoty	35
6.3.4	Príprava tabliet.....	36
6.3.5	Výpočet elastickej relaxácie z výšky tablety	37
6.3.6	Hodnotenie radiálnej pevnosti tabliet	38
6.3.7	Hodnotenie doby rozpadu tabliet.....	38

6.3.8	Hodnotenie oderu tabliet.....	39
7	Výsledky	40
7.1	Vysvetlivky	40
7.2	Tabuľky.....	41
7.2.1	Hodnotenie tokových vlastností.....	41
7.2.2	Hodnotenie lisovacieho procesu a vytlačovacej sily	44
7.2.3	Hodnotenie drviacej sily a radiálnej pevnosti tabliet.....	46
7.2.4	Hodnotenie rozpadu tabliet.....	47
7.2.5	Hodnotenie oderu tabliet.....	48
7.3	Grafy	49
8	Diskusia	51
8.1	Tokové vlastnosti jednotlivých látok	51
8.2	Energetický profil lisovacieho procesu a vytlačovacej sily	53
8.3	Radiálna pevnosť	55
8.4	Rozpad tabliet.....	55
8.5	Oder tabliet.....	56
8.6	Relaxácia tabliet.....	56
9	Závery	58
10	Použitá literatúra	59

1 Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutická technológia
Školiteľ: PharmDr. Petra Svačinová, Ph.D.
Poslucháč: Daniel Višňovský
Názov diplomovej práce: Hodnotenie tokových vlastností, lisovateľnosti a vlastností tabliet v zmesiach mikrokryštalickej celulózy a TRI-CAFOS® 200-7

Technológia priameho lisovania zjednodušila spôsob tabletovania tým, že umožnila okamžité lisovanie tabliet bez nutnosti granulácie. To však kladie vysoké nároky na tabletovaciu zmes. Pomocné látky musia vykazovať hlavne dobrú stlačiteľnosť a vynikajúce tokové vlastnosti. Pre ovplyvnenie týchto vlastností sú dôležité klzné látky, ktoré však môžu mať vo výsledku negatívny vplyv na vlastnosti tabliet. Tri-Cafos® 200-7 je materiál, ktorý by vďaka svojej štruktúre a vlastnostiam mohol byť používaný ako klzná látka.

Hlavnou náplňou tejto práce bolo hodnotenie Tri-Cafosu® ako klznej látky pri tabletovaní. Ako referenčná látka bol použitý stearan horečnatý. V zmesiach s mikrokryštalickou celulórou boli hodnotené tokové vlastnosti metódou vytekania otvorom a Hausnerov pomer. Po následnom vylisovaní tabliet troma silami (5 kN, 7,5 kN a 10 kN) bol hodnotený priebeh lisovania s využitím záznamu sila-dráha a vlastnosti výliskov ako je pevnosť, oder, doba rozpadu a elastická relaxácia. Tri-Cafos® zlepšil tokové vlastnosti v porovnaní so samotnou mikrokryštalickou celulórou. Oproti stearanu horečnatému má tiež menší vplyv na pevnosť tabliet, neovplyvňuje negatívne oder a skracuje dobu rozpadu. Jeho nevýhodou sú vysoké hodnoty vytlačovacej sily. Oder bol signifikantne nižší u Tri-Cafosu® v porovnaní so stearanom horečnatým. Hodnoty relaxácie boli porovnateľné so stearanom horečnatým. Na základe výsledkov sa dá konštatovať, že Tri-Cafos® môže byť použitý ako klzná látka pri výrobe tabliet. Prípadné negatívne vplyvy môžeme potom riešiť napr. úpravou koncentrácie alebo procesných parametrov.

2 Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Pharmaceutical Technology
Consultant: PharmDr. Petra Svačinová, Ph.D.
Student: Daniel Višňovský
Title of Thesis: Evaluation of flow properties, compressibility and tablet properties of mixtures containing microcrystalline cellulose and TRI-CAFOS® 200-7

Direct compression technology has simplified the tableting process by allowing immediate compression of tablets without the need of granulation. However, this applies high demands on the tableting mixture. In particular, the excipients must exhibit good compressibility and excellent flow properties. Lubricants are important for influencing these properties, but may ultimately have a negative effect on the properties of the tablets. Due to its structure and properties, Tri-Cafos® 200-7 is a material that could be used as a lubricant.

The main task of this work was the evaluation of Tri-Cafos® as a lubricant in tableting. Magnesium stearate was used as a reference substance. In mixtures with microcrystalline cellulose, the flow properties were evaluated by the flow trough an orifice method and the Hausner ratio. After subsequent compression of tablets with three compression forces (5 kN, 7.5 kN and 10 kN), the compression process was evaluated using the force-displacement record and also the properties of the compressed tablets such as tensile strength, friability, disintegration time and elastic relaxation were measured. Tri-Cafos® improved flow properties compared to microcrystalline cellulose. Compared to magnesium stearate, it also has a smaller effect on tablet tensile strength, does not negatively affect friability and shortens disintegration time. Its disadvantage is the high values of the ejection force. Friability was significantly lower for Tri-Cafos® compared to magnesium stearate. Elastic relaxation values were comparable to magnesium stearate. Based on the results, it can be stated that Tri-Cafos® can be used as a lubricant in the manufacture of tablets.

Possible negative effects can then be solved, e.g. by adjusting concentration or process parameters.

3 Zadanie a ciele práce

Cieľom diplomovej práce je hodnotenie Tri-Cafosu[®] ako klznej látky pre prípravu tabliet. Študovaný bude jeho vplyv na tokové vlastnosti, lisovateľnosť a vlastnosti výliskov pripravených z mikrokryštalickej celulózy. Ako referenčná klzná látka bude použitý stearan horečnatý.

Teoretická časť práce bude zameraná na klzné látky obecné, ďalej fosforečnany vápenaté, ich popis a lisovanie.

Pre experimentálnu prácu budú pripravené zmesi mikrokryštalickej celulózy s Tri-Cafosom[®] a mikrokryštalickej celulózy so stearanom horečnatým v koncentráciách 0,25 %, 0,5 % a 1 %. V zmesiach budú hodnotené tokové vlastnosti metódou vytekania otvorom a Hausnerov pomer. Následne budú zo zmesí lisované tablety troma silami (5 kN, 7,5 kN a 10 kN), ďalej bude hodnotený priebeh lisovania s využitím záznamu sila-dráha a vlastnosti výliskov- pevnosť, oder, doba rozpadu a elastická relaxácia. Nakoniec budú porovnané výsledky pre zmesi s obsahom Tri-Cafosu[®] a stearanu horečnatého a budú vyhodnotené možnosti využitia Tri-Cafosu[®] ako klznej látky pre prípravu tabliet.

4 Úvod

Tablety sú stále najčastejšou používanou perorálnou liekovou formou. Ich výroba je nákladovo efektívna, sú stabilné, relatívne odolné a jednoduchá forma podávania robí z tabliet obľúbenú liekovú formu, či už pre výrobcu, alebo pacienta. Technológia priameho lisovania vyvinutá v šesťdesiatych rokoch dvadsiateho storočia zjednodušila spôsob tabletovania tým, že umožnila okamžité lisovanie tabliet bez nutnosti granulácie. Tým došlo k úspore času, energie a nákladov. Farmaceutický priemysel má stále väčšiu tendenciu voliť proces priameho lisovania. To kladie vysoké nároky na tabletovaciu zmes. Pomocné látky musia vykazovať hlavne dobrú stlačiteľnosť a vynikajúce tokové vlastnosti, aby sa zaistilo rovnomerné plnenie z násypky.¹

Samotné pomocné látky len obtiažne spĺňajú tieto pomienky. V dôsledku toho sa technológovia spoliehajú na kombinácie týchto látok. Tieto kombinácie spadajú do dvoch kategórií: fyzikálne zmesi a ko-procesované látky. Ko-procesované látky sú zmesi dvoch a viacerých pomocných látok, ktoré majú také výhody, aké nedosiahneme pri použití fyzickej zmesi rovnakej kombinácie pomocných látok. Trh ponúka obrovskú škálu materiálov vhodných pre priame lisovanie.²

Klzné látky predstavujú veľmi dôležitú triedu pomocných látok pri výrobe tabliet. Používajú sa na uľahčenie vypudzovania tabliet z matrice, na zabránenie lepenia tabliet na stenu matrice a na zníženie opotrebenia matrice. V súčasnej dobe nemáme k dispozícii žiadnu univerzálnu klznú látku.³

Tri-Cafos[®] 200-7, ktorý bol použitý v tejto práci, sa môže pri svojej unikátnej štruktúre, ako jeden z mála fosforečnanov vápenatých, uplatniť aj ako klzná látka. Bol navrhnutý ako klzná látka, ktorá má zlepšiť miešanie a znížiť zdravotné riziko vďaka výraznému zníženiu tvorby prachových častíc.⁴

5 Teoretická časť

5.1 Klzné látky

Klzná látka, aditívum, ktoré znižuje trenie, je dôležitou zložkou liekovej formy, pretože je nevyhnutná k zaisteniu správnej farmaceutickej výroby. Historicky stopy použitia klzných látok smerujú až do starovekého Egypta, kde sa živočíšne tuky používali v doprave. Vývoj modernej tribológie, vedy, ktorá sa zaoberá štúdiom trenia a mazania, sa začal až založením výskumného laboratória trenia, mazania a ložísk Frankom B. Bowdenom v austrálskom Melbourne behom druhej svetovej vojny.⁵

Klzná látka môže byť definovaná ako vhodný materiál, ktorého malé množstvo vložené medzi dva trecie povrchy zníži trenie vznikajúce na rozhraní. Mala by byť tiež schopná znížiť opotrebenie trecích povrchov. Do tabliet sa klzné látky pridávajú primárne na zníženie trenia medzi stenou matrice a časticami tabletoviny, keď sa tableta tvorí a vysúva. Medzi ďalšie hlavné činnosti priradené lubrikantu patrí prevencia lepenia tabletoviny na lisovacie trne a steny matrice a zlepšenie tokových vlastností tabletoviny. Nedostatočný tok môže spôsobiť upchatie násypky a nedostatočné premiešanie zmesi, čo spôsobí nerovnomernosť obsahu a znižuje kvalitu výsledného výrobku. Jednotlivý lubrikant môže poskytovať jeden alebo viacero z týchto účinkov v rôznej miere, ale žiaden materiál nie je vysoko účinný vo všetkých kategóriách. Preto často volíme kombináciu lubrikantov tak, aby poskytovali nevyhnutný celkový lubrikačný účinok. Kombinácie musíme starostlivo vyberať, pretože niektoré látky môžu spolu negatívne interagovať.⁶

Klzné látky sú pri výrobe tabliet pridávané iba vo veľmi malom množstve. Obvykle je dostačujúca koncentrácia od 0,25 % - 5,0 %.⁵ Pri vyššej koncentrácii klznej látky už nedochádza iba k tvorbe tenkého filmu na povrchu častíc, ale aj k vyplňovaniu priestoru medzi časticami, čo má negatívne dopady napríklad na pevnosť tablety a stráca sa aj lubrikačný efekt. U stearanu horečnatého, ktorý je najrozšírenejšou klznou látkou používanou vo farmaceutickej výrobe, je negatívny účinok na pevnosť tablety dobre známy. Menší dopad na pevnosť majú klzné látky pri tých materiáloch, ktoré sa počas zhutňovania štiepia v dôsledku rozrušenia mazacieho filmu. Materiály,

ako je napríklad mikrokryštalická celulóza, sa deformujú plasticky a preto sú citlivejšie na zníženie pevnosti spôsobenej prítomnosťou klznej látky.⁷

Klzná látka, alebo zmes viacerých klzných látok používaných pri výrobe tabliet, sú často začlenené do formulácie ako posledný krok pred lisovaním tabliet. Obvykle sa miesia so zmesou, ktorá pozostáva zo všetkých ostatných zložiek vo forme granulátu alebo prášku v mixéri. Tento postup sa nazýva interné mazanie alebo vnútorná lubrikácia. Výber lubrikantu ovplyvňuje typ miešacieho zariadenia a proces, ktorý sa má použiť. Tieto aspekty následne ovplyvnia vlastnosti tabliet.⁸ Príkladom sú štúdie Vezin et al. a Mitrejev et al.^{9,10}, kde boli merané závislosti pevnosti tabliet vzhľadom na dobu a intenzitu miešania. Zistilo sa, že dlhšie a intenzívnejšie miešanie tabletoviny znižovalo pevnosť tabliet. Dlhšie a intenzívnejšie miešanie znižovalo tiež vytlačovaciu silu a spotrebu elektrickej energie prístrojov vďaka znižovaniu odporu, ktorý musí prekonať. Čo sa týka pevnosti tabliet, je doba miešania dokonca dominantným faktorom v prípade, ak miešanie trvá dlhšie ako 10 minút.⁸

Na rozdiel od interného mazania je pri externom mazaní lubrikované iba razidlo a matrica. Tento typ mazacieho postupu je používaný, pokiaľ sú tabletovina a vlastnosti tabliet veľmi citlivé na lubrikanty. Vo všeobecnosti majú tablety lisované metódou externého mazania v porovnaní s interným mazaním vyššiu pevnosť, vyššiu vytlačovaciu silu, menší celkový objem pórov a rýchlejšiu disolúciu. Ak je pevnosť alebo disolúcia tablety citlivá na lubrikáciu, určite stojí za zmienku možnosť vonkajšej lubrikácie, pretože pri výrobe vo väčšom meradle sú tieto problémy ešte výraznejšie. Ďalšou možnosťou na zníženie koeficientu trenia by mohlo byť ošetrovanie nástroja vysoko leštenou chrómovou vrstvou aj keď táto možnosť by nemusela byť nákladovo efektívna.⁸

Klzné látky delíme na hydrofilné a hydrofóbne. Medzi hydrofóbne klzné látky patria napríklad stearany horečnaté, vápenaté, zinočnaté, ďalej kyselina stearová, mastenec a stearyl fumarát sodný. Pridanie klznej látky do tabletoviny veľmi výrazne ovplyvňuje vlastnosti tabliet. Hydrofóbna klzná látka predlžuje dobu rozpadu, pretože vytvára vo vode ťažko rozpustný tenký film na povrchu častíc.⁵ Hydrofilné klzné látky nebránia

uvoľňovaníu aktívnej zložky z tablety, ako je tomu u hydrofóbných klzných látok. Na druhej strane majú tieto látky horšie mazacie vlastnosti a nemajú až tak široké použitie ako hydrofóbne klzné látky. Najviac sa používa koloidný oxid kremičitý. Medzi ďalšie známe hydrofilné klzné látky patrí kyselina fumarová, kyselina adipová, kyselina boritá, benzoát sodný a draselný, propionát sodný, stearyl fumarát sodný, laurylsulfát sodný, laurylsulfát horečnatý, L-leucin a rôzne polyetylén glykoly v rozmedzí molekulovej hmotnosti 4000 až 20 000.¹¹

Lubrikácia sa dosahuje dvomi hlavnými mechanizmami: kvapalinovým a dotykovým. Pri kvapalinovom mechanizme sa medzi tabletou a povrchom kovovej formy tvorí tenká súvislá vrstva klznej látky. Kvapalné mazivá sa vo farmaceutickom priemysle používajú málo, pretože vytvárajú na povrchu tabliet mastné škvrnky. Týmto mechanizmom pôsobia napríklad minerálne oleje. Najbežnejšie sú mazivá, ktoré využívajú dotykový mechanizmus. U neho vychádza účinok z príľnavosti polárnej časti mazadla ku kovovému povrchu razidiel.¹²

Účinnosť klzných látok môžeme hodnotiť podľa veľkosti vytlačovacej sily. Je to sila, ktorá je potrebná na vysunutie tablety z matrice. Pri správnom premazaní materiálu dochádza k významnému zníženiu tejto sily tým, že sa znižuje trenie medzi tabletou a kovovým povrchom, čím je celý proces lisovania omnoho plynulejší.⁸ Je to bežný parameter monitorovaný behom lisovacieho procesu. Vytlačovacia sila je typicky nižšia od hlavnej kompresnej sily o dva rády. Po hlavnej kompresii zostáva zvyškové napätie v radiálnom smere k stenám matrice. Vysunutie tablety z matrice vyžaduje silu pôsobiacu v axiálnom smere na prekonanie tohto napätia. Čím je väčšie radiálne napätie a vyšší koeficient trenia, tým je potrebná vyššia vytlačovacia sila. Pokiaľ je skutočná vytlačovacia sila vyššia od očakávanej, pre operátora to znamená vyššie riziko následného viečkovania, laminácie alebo lepenia tabliet.¹³ Štúdia Laich et al. ukázala, že úpravu vytlačovacej sily môžeme vykonať zmenou množstva klznej látky.¹⁴ V ďalšej štúdií, ktorú vypracoval Sun zistili, že vyššia tabletovacia rýchlosť spôsobuje zvýšenie vytlačovacej sily. V priemere je vytlačovacia sila pri 10 ms omeškani približne dvojnásobná než pri 100 ms omeškani pre tablety lubrikované 1 % stearanu horečnatého. Časovo závislá migrácia častíc stearanu horečnatého vysvetľuje

zníženú účinnosť lubrikácie pri vyššej rýchlosti. Inak povedané, na rozhranie steny tablety a matrice sa dostane menšie množstvo lubrikantu. Ďalšie možné vysvetlenie spočíva v samotnej vypudzovacej fáze. K iniciovaniu pohybu tablety v matrici pri vyššej akcelerácii je potrebná vyššia vytlačovacia sila.¹⁵

Látky sa môžu markantne líšiť v hodnote svojich vytlačovacích síl a tiež aj citlivosti ku klznej látke. V štúdií Uzundu et al. testovali päť bežných farmaceutických pomocných látok. Mikrokryštalickú celulózu, sprejovo sušenú laktózu, bezvodý fosforečnan vápenatý, manitol a predbobtnalý škrob. Ako klzná látka bol použitý stearan horečnatý. Výsledky ukázali, že vytlačovacia sila závisí na veľkosti a výške tablety, koeficiente trenia a napätia steny matrice po vytlačení. Ďalším zistením bolo, že prášky ako laktóza a hydrogenufosforečnan vápenatý, ktoré podliehajú pri lisovaní drveniu, tzn. nedochádza k plastickej deformácii, vyžadujú omnoho vyššiu vytlačovaciu silu. Prídanie klznej látky je v týchto prípadoch vhodné, pretože primárne dochádza k zníženiu vytlačovacej sily tým, že sa znižuje koeficient trenia.¹³

Ďalším dôležitým parametrom pre funkciu klzných látok sú vlastnosti základnej pomocnej látky- plniva. To sa môže lisovať mechanizmom plastickej deformácie alebo fragmentácie častíc. Pri plastickej deformácii dochádza k nevratnému deformovaniu častíc ale nie k ich drveniu. Takto sa lisuje napríklad škrob a mikrokryštalická celulóza. Tieto plnivé sú vysoko citlivé na prídanie klznej látky. Zatiaľ čo látky ako napríklad fosforečnan vápenatý a bezvodá β -laktóza sa deformujú fragmentáciou častíc. To znamená, že daná látka podlieha drveniu, vznikajú pri nej nové, čisté, medzipovrchy, ktoré nie sú potiahnuté vrstvou mazadla a tie spôsobujú, že tabletovina je oveľa menej citlivá na prídavok mazadla.¹⁶

Jeden zo spôsobov, ako hodnotiť citlivosť plniva ku klzným látkam, je výpočet LSR- lubricant sensitivity ratio. Rovnica pre výpočet vyzerá nasledovne:

$$LSR = \left(\frac{H_0 - H}{H_0} \right) \times 100(\%) \quad (1)$$

H_0 je drviaca sila pre tablety bez klznej látky a H je drviaca sila u tabliet po pridaní klznej látky. Čím väčšia je hodnota LSR, tým je materiál citlivejší k prídavku klznej

látky.¹⁷ Dôležitým aspektom výberu plniva, ako už bolo spomenuté vyššie, je mechanizmus deformácie pri lisovaní. Zmiešanie stearátu horečnatého a plniva, ktoré sa lisuje mechanizmom plastickej deformácie, napr. mikrokryštalická celulóza, spôsobí väčšiu citlivosť na prídavok klznej látky. U týchto typov plnív dochádza k rozsiahlejšej relaxácii po vylisovaní, čo znižuje pevnosť tablet. Tento efekt po zmiešaní so stearátom horečnatým je menší, pokiaľ použijeme materiály, ktoré sa počas procesu lisovania fragmentujú, napr. sorbitol.¹⁸

Veľmi dôležité sú aj podmienky miešania- hlavne doba miešania.¹⁹ V praxi sa uprednostňuje čo najkratšia doba miešania, preto sa klzná látka pridáva až nakoniec. Ďalšími atribútmi, ktoré sú dôležité, je napríklad použitie rôznych typov miešadiel, ich veľkostí, rýchlostí otáčania, veľkostí jednotlivých dávok. Štúdia Bolhuis et al. zistila, že zníženie pevnosti tablet bolo omnoho väčšie pri veľkých mixéroch priemyselného typu, než pri mixéroch používaných v laboratóriách, pokiaľ počítame s tým, že rýchlosť rotácie bola rovnaká. Ak pripravujeme tabletovinu vo veľkom množstve, dochádza tým k zvyšovaniu šmykových síl. Čím väčšia je jednotlivá várka, tým sú tieto sily vyššie. To má potom negatívny dopad na pevnosť tabliet. Je to jeden z dôvodov, prečo sa líšia tablety vyrobené v laboratórnom meradle a tablety, ktoré boli vyrobené vo veľkom množstve vo farmaceutickom priemysle a prečo je tak obtiažne správne pretransformovať výrobu liečivého prípravku do väčšej miery. V štúdiu bolo tiež zistené, že pevnosť tabliet bola najcitlivejšia k zmenám rýchlosti rotácie mixéru a iba v malom rozsahu k typu, veľkosti mixéru a množstvu tabletoviny.²⁰

Čo sa týka typu klznej látky, veľmi záleží aj na ich špecifickom povrchu. Či už porovnávame rôzne klzné látky, alebo sa zameriavame na rovnaký typ klznej látky. Tam je dôležitý stupeň namletia, morfológia ale aj kryštalická modifikácia. Všeobecne platí, že čím sú jednotlivé častice menšie, to znamená viac namleté, tým je väčší špecifický povrch. Lepšie sa prenášajú na častice plniva, vyplňajú nerovnosti na jeho povrchu a môžu tak vo väčšej miere ovplyvniť jeho vlastnosti. To môže byť dôvodom, prečo granulovaný stearan horečnatý má na pevnosť tablety menší vplyv ako stearan horečnatý v práškovej forme.²¹ Granulovaný lubrikant poskytoval tablety s lepšími

fyzikálnymi vlastnosťami pri vysokých koncentráciách ako práškový lubrikant. Práškový stearan horečnatý bol zase lepší než granulovaný v nižších koncentráciách.²²

Prídavok ďalšej zložky do zmesi akou je napríklad koloidný oxid kremičitý zachováva lubrikačné vlastnosti stearanu horečnatého a znižuje jeho negatívne účinky na pevnosť tabliet. Dôležité je však poradie pri miešaní. Ak je tabletovacia zmes najprv zmiešaná s koloidným oxidom kremičitým a až potom dôjde k pridaniu lubrikantu a krátkemu premiešaniu, potom výsledkom je udržanie lubrikačnej schopnosti stearanu horečnatého pri zachovaní väzobných vlastností plasticky deformujúcich pomocných látok ako je mikrokryštalická celulóza. Dochádza ku kompetitívnej inhibícii miest pre stearan oxidom kremičitým.²³ Stearan horečnatý tak môže byť kombinovaný s ďalšími aditívami ako je napríklad oxid kremičitý, aby sme zlepšovali tok mikronizovaných aktívnych farmaceutických zložiek.⁵

5.2 Fosforečnan vápenatý

Je to anorganická látka minerálneho pôvodu. Vykazuje dobrú fyzikálnu a chemickú stabilitu. Podľa Federálneho úradu pre potraviny a liečivá (FDA) je obecné považovaná za bezpečnú látku. Neobsahuje žiadne zvyškové organické rozpúšťadlá. Je zdrojom fosforu a vápnika. To sú dôvody, prečo sa už mnoho rokov používa vo farmaceutickej technológii ako excipient. Vzhľadom k bezpečnosti a veľmi vysokej kvalite niektoré fosforečnany v poslednej dobe prekročili tradičné použitie ako pomocné látky a používajú sa aj ako aktívne farmaceutické zložky (API). Jednou z firiem, ktorá vyrába fosforečnany sodné, horečnaté a vápenaté a ktorej produkt bol použitý v tejto práci je aj Budenheim (Chemische Fabrik Budenheim KG, Nemecko), ktorá ich ponúka na trhu pod názvom PharSQ® Active.²⁴ Ďalšia, JRS Pharma, (JRS PHARMA GmbH & Co. KG, Rosenberg, Nemecko) ponúka fosforečnany vápenaté pod značkou EMCOMPRESS®. Jedná sa o vo vode nerozpustné plnivá s vylepšenými tokovými vlastnosťami, chemickou stabilitou, vhodné pre vysokorýchlostné lisovanie a kompatibilné so širokým spektrom API. Vďaka anorganickému pôvodu neobsahuje alergény a nehrozí riziko bovinnej spongiformnej encefalopatie (BSE) ani ďalších transmisívnych spongiformných encefalopatií (TSE).²⁵ Fosforečnan vápenatý sa tiež používa ako flokulačné činidlo v suspenziách, adsorbent, zahusťovadlo v masiach a krémoch a ako protihrudkujúca látka.²⁶

Častice fosforečnanu vápenatého podliehajú fragmentácii krehkým lomom. V dôsledku tohto mechanizmu drvenia častíc dochádza k zvýšeniu špecifického povrchu a tým sa zvyšuje množstvo potenciálne väzobných miest medzi časticami prášku. Zvýšená väzobná kapacita umožňuje výrobu tabliet s vysokou tvrdosťou pri relatívne nízkych kompresných silách. Tribázický fosforečnan vápenatý sa chová odlišne a behom lisovania podlieha plastickej deformácii.²⁷

Vysoká objemová hustota v spojení s priaznivým tvarom častíc poskytuje vynikajúce tokové vlastnosti. Vysoká hustota umožňuje významné zníženie veľkosti tablety, alebo tobolky bez zmeny hmotnosti. Alternatívne umožňuje použitie menšieho množstva látky bez zvýšenia veľkosti dávkovej formy.²⁷

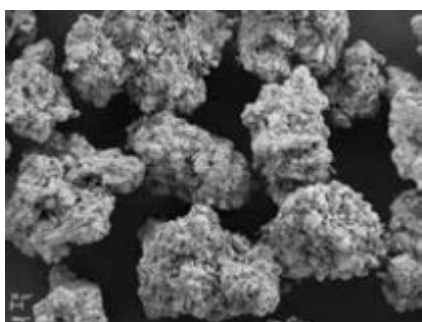
Ďalším dôležitým aspektom je chovanie fosforečnanov vápenatých vo vodnom prostredí, pretože to môže mať dopad na účinnosť lieku. Všeobecne sú tieto látky nerozpustné vo vodnom prostredí pri neutrálnom alebo alkalickom pH. Pri slabom kyslom pH, tj. v zriedených kyselinách sa úplne rozpúšťajú, takže nedochádza k narušeniu chovania pri rozpúšťaní a absorpcii z gastrointestinálneho traktu. V kontakte s vodou neobtnajú ani netvoria hydrogely. Rozpad tabliet obsahujúcich fosforečnan vápenatý nie je rýchly, avšak po pridaní malého množstva bežne používaných dezintegrantov (napr. sodnej soli kroskarmelózy alebo polyvinylpyrrolidonu) sa doba rozpadu značne skrúti. Dibázické fosforečnany vápenaté nie sú hygroskopické a za podmienok, ktoré prevládajú v laboratóriu alebo vo výrobnnej oblasti sú chemicky a fyzikálne stabilné. Tablety obsahujúce tieto látky pri správnom skladovaní nemajú tendenciu podliehať zmenám pevnosti.²⁷

Pre niektorých technológov nie sú látky na báze fosforečnanu vápenatého prvou voľbou pretože sú presvedčení o ich abrazívnej povahe. To by mohlo byť pri lisovaní tabliet problematické. Dnes už našťastie pokrok v chémii a technológii vyústil do vývoja nových typov fosfátov u ktorých sa podarilo tieto nepriaznivé vlastnosti potlačiť.²⁴

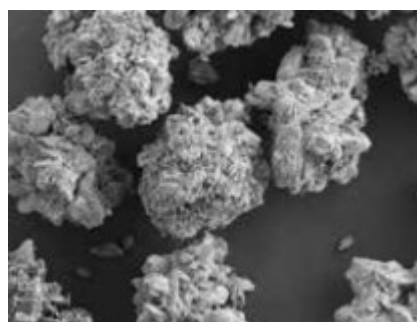
Na trhu existuje mnoho typov pomocných látok na báze fosforečnanu vápenatého. Aj výrobca Budenheim (Chemische Fabrik Budenheim KG, Nemecko), ktorého produkt bol použitý v tejto diplomovej práci ponúka rôzne formy, ktoré môžeme flexibilne použiť v rôznych typoch farmaceutických procesov. Je dôležité pamätať na to, že aj na prvý pohľad rovnaké produkty od dvoch rôznych firiem môžu mať veľmi odlišné vlastnosti. Voľným okom podobné produkty majú pod mikroskopom rôzny tvar a štruktúru, čo má potom zásadný dopad na ich vlastnosti. Preto je zásadná správna voľba dodávateľa pomocných látok. Zmena za dodávateľa nižšej kvality by mohla viesť k tomu, že produkty by nespĺnili požiadavky a celá vyrobená šarža by musela byť odmietnutá. To by znamenalo veľkú stratu pre výrobcu, či už z ekonomického hľadiska, ale aj čo sa týka poškodenia jeho dobrého mena. V neposlednom rade by sa to dotklo aj pacienta, ktorý by pocítil výpadok vo výrobe daného liečiva.²⁴

5.3 Dibázický fosforečnan vápenatý

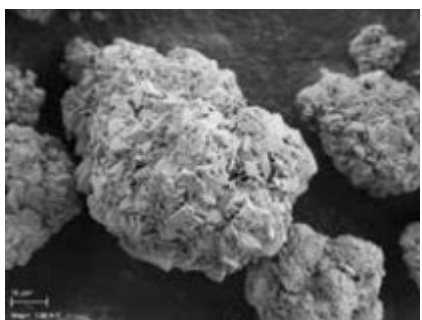
Dibázický fosforečnan vápenatý (Di-Cafos[®]) má štruktúru zrn. Tieto zrná vznikli agregáciou primárnych častíc rôznych tvarov a veľkostí. Obrázky z elektrónového mikroskopu nám ukážu takmer sférický tvar týchto aglomerátov (obr. č. 1). Povrch týchto častíc je dobre vyvinutý a vďaka tejto špecifickej štruktúre sa môžu látky vrátane aktívnej farmaceutickej substancie ľahko naviazať na tieto väčšie častice a zlepšiť tým efektívnosť miešania. Tri-Cafos[®] má ešte hladší povrch častíc, ktorý pripomína špongiu a na ktoré sa látky viažu ľahšie.²⁷



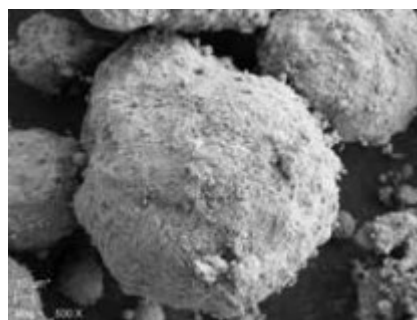
Dibázický fosforečnan vápenatý
(Di-Cafos[®] D160)



Bezvodý dibázický fosforečnan vápenatý
(Di-Cafos[®] A150)



Bezvodý dibázický fosforečnan vápenatý
(Di-Cafos[®] A60)



Tribázický fosforečnan vápenatý
(Tri-Cafos[®] 500)

Obr. č. 1: Snímky hydrogénfosforečnanu vápenatého pod elektrónovým mikroskopom (zväčšenie neuvedené)²⁷

Pokiaľ porovnávame dihydrát fosforečnanu vápenatého a jeho bezvodú formu, tak kumulatívna krivka distribúcie veľkosti častíc je pre obe zlúčeniny veľmi podobná.

Veľkosť častíc sa pohybuje okolo 170 μm. Rozdiel v skutočných hustotách je ovplyvnený prítomnosťou alebo neprítomnosťou hydratačnej vody. Vyššia hodnota je u bezvodého fosforečnanu vápenatého. Experimenty s adsorbciou dusíka a ortuťovou porozimetriou ukázali, že bezvodý fosfát má väčšiu intrapartikulárnu porozitu. V skutočnosti je mikroporézny objem u bezvodého fosforečnanu vápenatého približne 70x väčší ako objem hydratovanej formy. Bezvodý fosfát má tiež o niečo väčšiu stlačiteľnosť. Existujú výrazné rozdiely medzi časom rozpadu výliskov pripravených z bezvodého a dihydratovaného produktu. Rýchlejší rozpad bezvodovej formy je bezpochyby vďaka jej väčšej celkovej pórovitosti.²⁸ Rozdiel medzi bezvodou formou a dihydrátom je v množstve kryštalizačnej vody. Dihydrát obsahuje vodu, ktorá je začlenená do kryštalovej štruktúry na rozdiel od bezvodého, ktorý neobsahuje žiadnu kryštalizačnú vodu. Kryštalizačná voda je pevne viazaná v kryštalovej mriežke a nedá sa ľahko odstrániť. Zvýšená teplota a vlhkosť však môže príležitostne spôsobiť uvoľnenie tejto vody. Neviazaná voda je potom voľne k dispozícii pre vedľajšie reakcie, môže urýchliť mikrobiálny rast a spôsobiť zmeny v synnosti prášku.²⁹

Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého (Di-Cafos®) s označením D 160 je najpoužívanejším produktom pre priame lisovanie, pretože má veľmi dobré zhutňovacie a tokové vlastnosti. Spolu s bezvodým Di-Cafosom® A 150 má veľmi dobré tabletovacie vlastnosti. Už pri relatívne nízkych lisovacích silách dosahujú tablety dostatočnú pevnosť. Hlavne u bezvodého Di-Cafosu® má lisovacia sila veľký dopad na pevnosť tabliet. Di-Cafos® D 14 je zase veľmi často používaný v procesoch vlhkej granulácie. Číslo v názve nám hovorí niečo o jemnosti daného prášku. Di-Cafos® 160 je hrubší ako Di-Cafos® D 14.²⁴

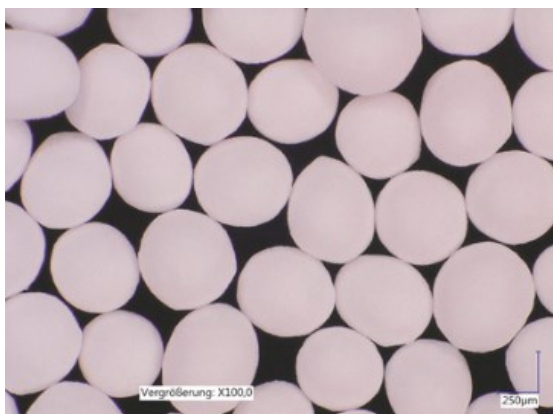
Bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý Di-Cafos® A 150 má veľmi vysokú väzobnú kapacitu. Zachováva mechanickú pevnosť tabliet aj pri vysokej koncentrácii liečiva, ale má slabo kyslé pH, čo treba určite zväžiť pri príprave liekovej formy. Tam, kde by prekážalo mierne kyslé pH môžeme použiť Di-Cafos® A 60 a Di-Cafos® A 12. Tieto látky už majú neutrálnu hodnotu pH.²⁴

Di-Cafos® A60 je materiál s mimoriadne vysokou hustotou a veľmi nízkou pórovitosťou. Tieto vlastnosti môžeme využiť k získaniu tabliet o menšej veľkosti, ktoré zvyšujú komfort príjmu a compliance hlavne u pediatrických a geriatrických

pacientov. Okrem toho môžeme využiť vysokú hustotu k navrhovaniu liekových foriem, ktoré sa vďaka tejto vlastnosti usadia v spodnej časti antra a ovplyvňujú tak retenčný čas žalúdka.²⁷

5.4 PharSQ® Spheres CM

PharSQ® Spheres CM (obr. č. 2 a 3) je nový produkt spoločnosti Budenheim. Pelety na báze fosforečnanu vápenatého a mikrokryštalickej celulózy sa používajú ako inertné jadrá pri tvorbe multipartikulárnych liekových dodávacích systémoch (MDDS). Tieto viacnásobné jednotkové liekové formy sú tvorené nezávislými mikročasticami, z ktorých každá je autonómnym zásobníkom liečiva a uvoľňuje liečivo plánovaným spôsobom, nezávisle na ostatných podjednotkách.³⁰



Obr. č. 2: PharSQ® Spheres CM pod mikroskopom, 100 násobné zväčšenie³⁰



Obr. č. 3: PharSQ® Spheres CM zobrazený pod elektrónovým mikroskopom (zväčšenie neuvedené)²⁴

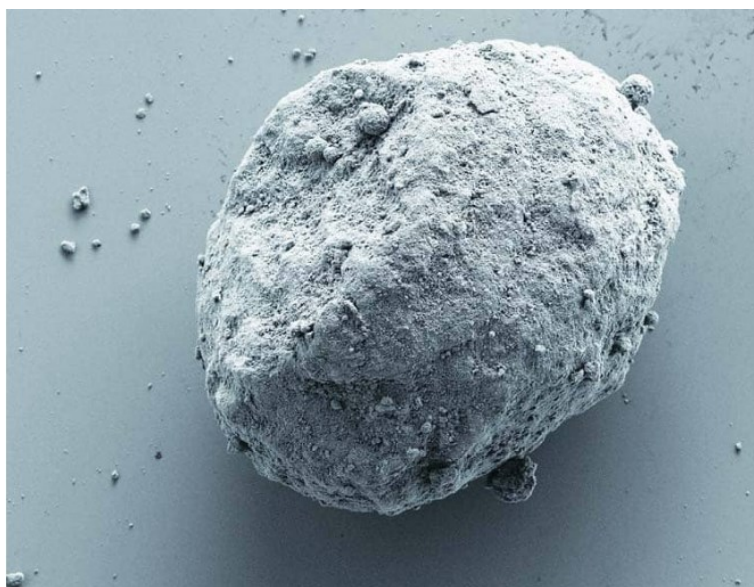
Pelety na báze fosforečnanu vápenatého pozostávajú z dvoch bežne používaných pomocných látok: 80 % bezvodého hydrogéfosforečnanu vápenatého a 20 % elastickej mikrokryštalickej celulózy. Táto kombinácia látok vykazuje omnoho vyššiu jednotkovú hustotu pri porovnaní s inými štartovacími peletami. Túto vlastnosť môžeme využiť k tvorbe systémov, ktoré sú schopné vydržať dlhšie v prostredí žalúdka. Sférický tvar zabezpečuje výborné tokové vlastnosti a tieto pelety majú aj nízku drobivosť. Tá znižuje, alebo zabraňuje tvorbe prachu hlavne na začiatku poťahovania. Vysoký obsah bezvodého hydrogéfosforečnanu vápenatého spôsobuje

nerozpustnosť vo vode a nízku hygroskopicitu peliet, čo významne uľahčuje technologické procesy.³⁰

5.5 Tri-Cafos®

5.5.1 Charakteristika

Tri-cafos® je anorganická látka minerálneho pôvodu. Je to biely prášok bez chuti a zápachu. Organoleptické vlastnosti ho teda predurčujú k širokospektrálnemu využitiu v rámci farmaceutickej technológie. Jej výhodou je vysoká stabilita. Čo sa týka chemického zloženia, nie je to chemicky čistá látka, ale skladá sa zo zmesí fosforečnanov vápenatých, ktoré sa jemne líšia. Podľa európskeho liekopisu, kde túto látku nájdeme pod názvom *Tricalcii Phosphas*, sa fosforečnan vápenatý skladá zo zmesí, u ktorých obsah vápnika kolíše medzi 35-40 %.³¹ USP liekopis špecifikuje, že tribázický fosforečnan vápenatý pozostáva z variabilných zmesí fosforečnanov vápenatých s približným zložením $10\text{CaO} \cdot 3\text{P}_2\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$.³² To zodpovedá molekulovému vzorcu $\text{Ca}_5(\text{OH})(\text{PO}_4)_3$ alebo $\text{Ca}_{10}(\text{OH})_2(\text{PO}_4)_6$.³³



Obr. č. 4: Častica Tri-Cafosu® 500 pod elektrónovým mikroskopom (zväčšenie neuvedené)³⁴

Jednotlivé častice Tri-Cafosu® majú sférický tvar a veľký špecifický povrch, ktorý pripomína špongiu (obr. č. 4). Toto usporiadanie umožňuje menším časticiam,

napríklad liečivu, naviazať sa na povrch Tri-Cafosu[®] a zlepšiť tým efektivitu miešania. Ďalšou dôležitou vlastnosťou je vysoká objemová hustota. To znamená, že môžeme použiť viac pomocnej látky bez toho, aby sa zmenila veľkosť liekovej formy, alebo zmenšiť veľkosť liekovej formy. Táto vlastnosť je dôležitá hlavne vtedy, ak pracujeme s látkami, ktoré majú zlú sypnosť a lisovateľnosť. Môžeme preto pridať viac pomocnej látky a upraviť tým sypnosť. Zmenšenie liekovej formy je zase dôležité pri compliance pacientov. Menšiu veľkosť tablety ocenia hlavne pediatrickí a geriatrickí pacienti, ktorí môžu mať problém s prehĺtaním. Tri-Cafos[®] nie je hygroskopický. Je stabilný a ak sú tablety správne uskladnené, nedochádza u nich časom k zmenám tvrdosti.²⁷

Kvôli vysokému bodu topenia okolo 1670 °C tu neexistuje riziko tepelného rozkladu alebo roztavenia pri technologických procesoch ako je sušenie, fluidná granulácia a dokonca ani pri hot melt extrúzii.³⁵

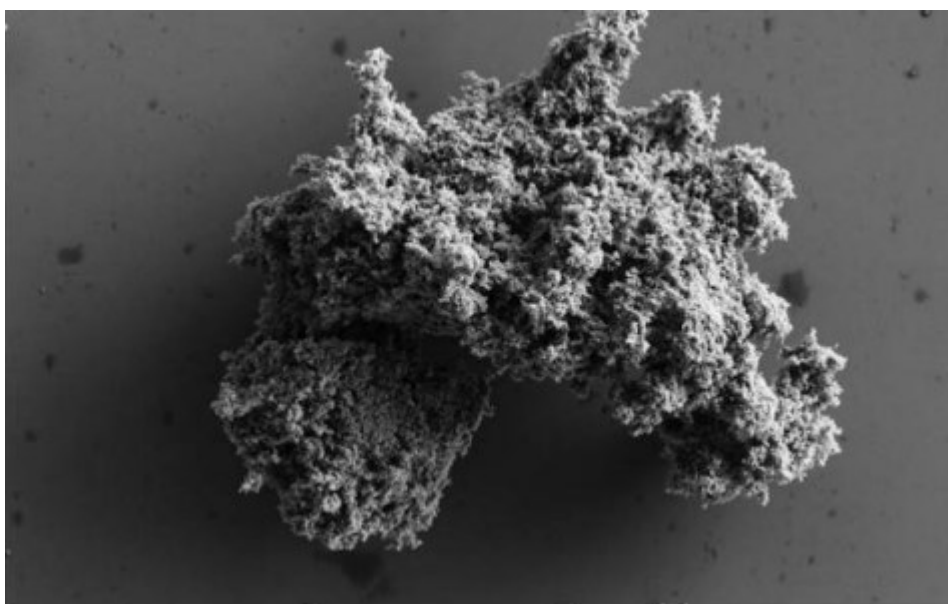
Fosfáty vápnika sú vo všeobecnosti nerozpustné vo vode. Rozpúšťajú sa však v zriedených kyselinách, akou je napríklad 0,1 mol/l kyselina chlorovodíková. To znamená, že sa spoľahlivo a kompletne rozpúšťajú v prostredí žalúdka. Pridaním rozvoľňovadla, akým je napríklad kroskarmelóza alebo povidon, môžeme docieľiť výrazné skrátenie doby rozpadu.^{27,33}

Budenheim ponúka granuláty pre vlhkú granuláciu (Tri-Cafos[®] 250 a Tri-Cafos[®] 350) a ďalšie dva produkty.²⁴

Prvým je Tri-Cafos[®] 500. Častice majú rozmery okolo 80-90 μm a veľký špecifický povrch okolo 80 m²/g. Je to materiál použiteľný pri priamom lisovaní. Používa sa na zvýšenie porozity a následne na skrátenie doby rozpadu. Zvyšuje väzobnú kapacitu a mechanickú pevnosť v tabletových formuláciách.²⁴ Štúdia Zakowiecki et al., v ktorej porovnávali dopad prídavku Tri-Cafosu[®] 500, vyšla kompletne v jeho prospech. Oproti zmesi, ktorá obsahovala bezvodý fosforečnan vápenatý a jeho dihydrát, vykazoval prídavok 30 % Tri-Cafosu[®] vysoký vplyv na pevnosť tabliet. Najväčší rozdiel bol pozorovaný tam, kde bol použitý Di-Cafos[®] A60. Došlo až k zdvojnásobeniu pevnosti tabliet. Popri pevnosti mal tento prídavok vysoký vplyv aj

na dobu rozpadu tabliet, ktorú skracoval. To bolo spôsobené vysokou porozitou, ktorá umožnila vode penetrovať štruktúru tablety.³⁴

Druhým je Tri-Cafos[®] 200-7, ktorý vďaka svojej špeciálnej štruktúre a vlastnostiam môže byť použitý ako klzná látka. V porovnaní s inými klznými látkami ponúka omnoho vyššiu objemovú hustotu, čo znižuje tvorbu prachu a zvyšuje bezpečnosť pri manipulácii.²⁴ Zaujímavá je jeho štruktúra (obr. č. 5), ktorá je veľmi odlišná v porovnaní s Tri-Cafosom[®] 500. Nejedná sa o hladké častice guľovitého tvaru, ale o aglomeráty s nepravidelným drsným povrchom a veľkosťou častíc okolo 4 μm. Tieto sa pri miešaní rozbijú na menšie častice, ktoré pokryjú tabletovaciu zmes a zlepšia tokové vlastnosti.³⁶



Obr. č 5: Častica Tri-Cafos[®] 200-7 pod elektrónovým mikroskopom (zväčšenie neuvedené)³⁶

5.5.2 Výroba

Tribázický fosforečnan vápenatý sa vyskytuje v prirodzenej forme ako minerál hydroxylapatit, voelicherit a whitlockit. Komerčne sa pripravuje spracovaním horniny obsahujúcej fosfát kyselinou sírovou. Prášok fosforečnanu vápenatého sa potom zráža pomocou hydroxidu vápenatého. Alternatívne sa pripravuje spracovaním hydroxidu vápenatého z vápenca čistenou kyselinou fosforečnou. Môže sa tiež získať z kalcinovaných živočíšnych kostí. Niektoré produkty tribázického fosforečnanu

vápenatého sa môžu pripraviť v hrubších, priamo lisovateľných formách, granuláciou prášku pomocou zhutnenia valcom, alebo sprejovým sušením.³³

5.5.3 Využitie

Tri-Cafos[®] sa veľmi často využíva ako plnivo a pojivo, či už v postupe priameho lisovania, alebo vlhkej granulácie. Typicky sa však nepoužíva ako hlavné plnivo. Najčastejšie sa používajú zmesi s iným plnivom, kde obsah Tri-Cafosu[®] tvorí 10-30 % z celkového objemu. Narozdiel od dibázického fosforečnanu vápenatého (Di-Cafosu[®]), kde pri lisovaní dochádza k drveniu krehkých častíc a ich spojovaniu, pri lisovaní Tri-Cafosu[®] dochádza k spojeniu častíc pomocou plastickej deformácie.²⁷ Pri nej nastávajú nevratné zmeny v rozmeroch telesa. Inými slovami je to aj nepružná deformácia. Častice Tri-Cafosu[®] vykazujú výbornú sypnosť hlavne vďaka svojmu tvaru, ktorý je sférický a ich veľkosti. Pridávajú sa preto do zmesí, kde je sypnosť nízka, aby ju zvýšili. Týmto spôsobom sa vyhneme potenciálne nutnej granulácii a umožníme použiť technológiu priameho lisovania. Výhody priameho lisovania sú zrejmé. Ak priamo zlisujeme tabletovinu, preskočíme tým granuláciu. Každé skrátenie výrobného procesu sa odrazí v nižších nákladoch. Či už časových, alebo peňažných. Odpadne nám potreba investovať do prístrojov potrebných na granuláciu. Takisto nám odpadnú prevádzkové náklady a náklady na obsluhu prístrojov. A nakoniec, nemusíme riešiť náročnú validáciu daného procesu a prístrojov.¹⁶ Využitie ako plnivo nachádza Tri-Cafos[®] aj v doplnkoch stravy. Prítomnosť vápnika a fosforu, dvoch hlavných minerálov, dôležitých pre zdravé kosti, zabezpečuje výživu kostí a slúži ako prevencia zlomenín. Aj pomer týchto dvoch minerálov sa veľmi podobá tomu, ktorý je v kostiach.³⁷ Účinok týchto preparátov rastie s pridaním cholekalciferolu.³³

5.5.4 Inkompatibility

Tri-Cafos[®] ako aj všetky soli vápnika nie sú kompatibilné s tetracyklínovými antibiotikami. Vápnik tvorí s molekulami antibiotika nerozpustné komplexy, ktoré sa následne nevstrebú a preto nemajú žiadnu účinnosť. Tribázický fosforečnan vápenatý je tiež nekompatibilný s tokoferol-acetátom, kvôli vysokému počtu hydroxylových skupín na povrchu. S tokoferol-sukcinátom už však kompatibilný je. Tri-Cafos[®] môže tvoriť ťažko rozpustné fosfáty s niektorými hormónmi.³⁸

5.6 Lisovanie

Tablety sa vyrábajú metódou extrúzie, lyofilizácie alebo lisovaním. Lisovanie sa pri výrobe tabliet používa najčastejšie. Využívame tu vlastnosť sypkého materiálu – lisovateľnosť, kedy sa pod tlakom lisu preusporiadajú častice tabletoviny tak, že vznikne pevný výlisok určitého tvaru. Dochádza k plastickej deformácii, tj. k vzájomnému vklíneniu častíc a adhézii styčných plôch.³⁹

Poznáme 4 fázy lisovania:⁴⁰

1. zhutnenie – vyplnenie veľkých pórov a zvýšenie počtu kontaktov medzi časticami
2. aglomerácia – lisovacie tŕne sa začnú približovať. Pôsobenie lisovacej sily má za následok zmenu priestorového usporiadania častíc. Vzdialenosť medzi časticami sa znižuje, vznikajú lokálne aglomerácie častíc
3. elastická deformácia – znižovanie priestorov medzi časticami pokračuje. Vzniká napätie, ktoré je úmerné lisovacej sile. Zvyšovanie energie systému pokračuje až do určitej hodnoty, ktorá sa nazýva hranica elasticity. Prerušenie by znamenalo návrat častíc do pôvodnej polohy. Táto časť procesu je vyjadrená Hookovým zákonom.
4. plastická deformácia – dochádza k trvalým zmenám, kde po prekonaní hranice elasticity častice menia svoje pôvodné usporiadanie. Dodaná energia je spotrebovaná na vytvorenie zmien v kryštálovej mriežke a vytvorenie nových medziproduktov. Dochádza k fixácii tvaru tablety.

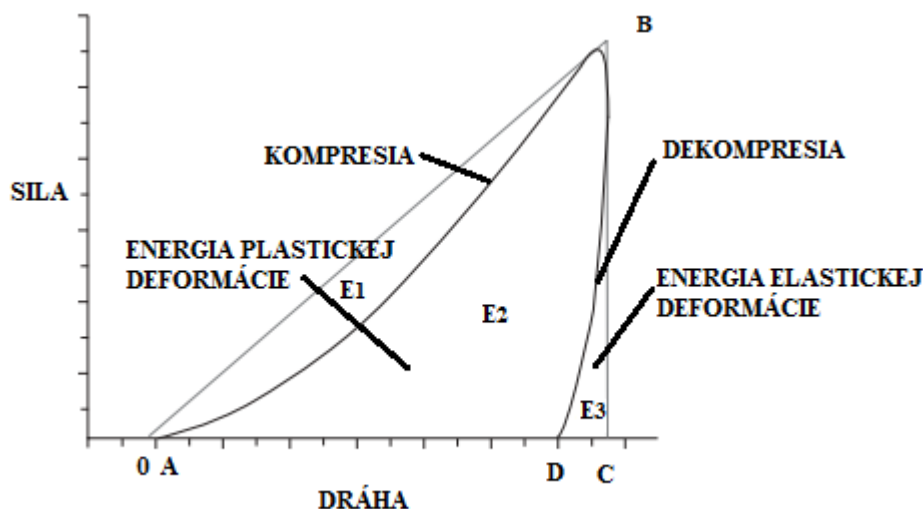
Samozrejme tieto fázy procesu lisovania sú iba v rovine teórie. Prakticky sa látky pri lisovaní chovajú rôzne a môžu niektorý z týchto krokov vynechať.⁴⁰

Výroba tabliet prebieha v tabletovacích lisočoch. Ich súčasťou sú matrice a lisovacie tŕne. Lisy rozdeľujeme na výstredníkový a rotačný. Zatiaľ čo vo výstredníkovom lise sú tablety lisované iba z jednej strany pohybom horného lisovacieho tŕňa, v rotačnom lise sú lisované z oboch strán, tj. pohybom dolného aj horného tŕňa. Produktivita je omnoho vyššia pri rotačnom lise, ktorý nám umožní vylisovať omnoho viac tabliet za určitý čas. Výstredníkový lis je zasa schopný lisovať pri väčších silách, čo nám umožňuje lisovať väčšie tablety. Z toho vyplýva, že výstredníkový lis sa využíva hlavne vo výskume, zatiaľ čo rotačný sa používa vo veľkovýrobe.⁴¹

Lisovať môžeme priamo tabletovinu, alebo vopred pripravený granulát. Metóda priameho lisovania je rýchlejšia a jednoduchšia technika výroby tabliet v porovnaní s inými procesmi ako je napríklad suchá alebo vlhká granulácia, pretože vyžaduje iba premiešanie výslednej zmesi a následnú kompresiu. Pri vlhkej granulácii potrebujeme získať granulát, vysušiť ho a pri suchej granulácii ho zase rozbiť mletím. Každý krok, ktorý sme nútení pri výrobe urobiť, generuje variabilitu v procese a zvyšuje riziko nevyhovujúcej špecifikácie.⁴² Avšak vďaka špecifickým požiadavkám na funkčné vlastnosti materiálu pripadá do úvahy priame lisovanie len u menej než 20 % aktívnych farmaceutických substancií.⁴³ Materiály s nesprávnymi vlastnosťami by mohli viesť k vážnym ťažkostiam pri výrobe, akými sú napríklad nerovnomernosť obsahu, lepenie, viečkovanie, laminácia.⁴²

5.6.1 Energetické hodnotenie lisovacieho procesu

Energetické hodnotenie lisovacieho procesu sa robí najčastejšie pomocou závislosti „sila-dráha“ (obr. č. 6). Jedná sa o grafický záznam sily a dráhy horného lisovacieho tŕňa, ktorá pôsobí na tabletovinu v matrici. Vyjadruje prácu lisovania. Je najvyužívanejšou metódou, ktorou sa hodnotí proces tabletovania.⁴⁴



Obr. č. 6: Schéma závislosti sila-dráha⁴⁵

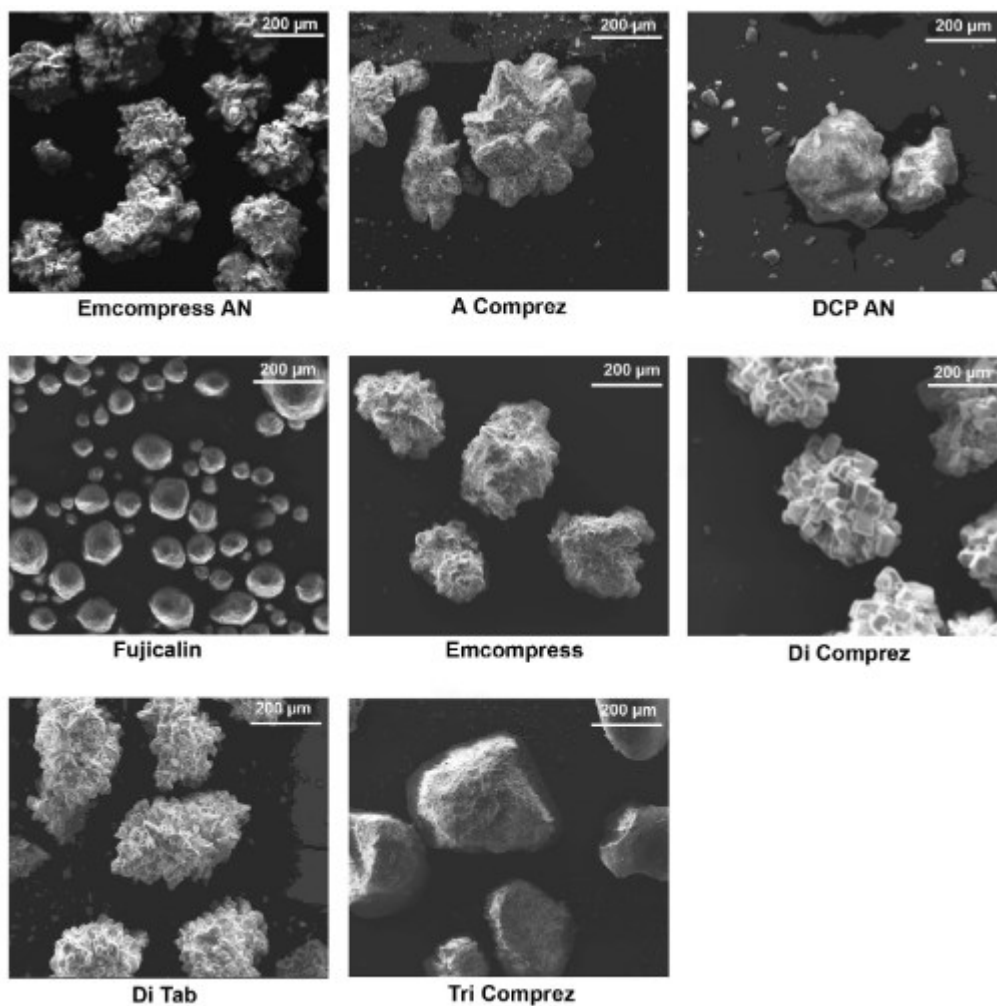
Teoretický priebeh závislosti je daný prerušovanou čiarou, ktorá prechádza od počiatku cez bod B až do bodu C. Pri stláčaní horného razidla narastá plynule tlak. Po dosiahnutí maxima rýchlo klesá k pôvodnej hodnote. Skutočný priebeh označuje krivka ABD. Tam berieme do úvahy, že časť energie E_1 sa spotrebuje na trenie a časť sa vracia lisovaciemu trňu. E_2 je energiou plastickej deformácie, ktorá je naakumulovaná tabletou. E_3 sa uvoľňuje behom dekompresie a je to energia elastickej deformácie. Táto graficky znázornená závislosť sa používa na klasifikáciu materiálov pri lisovaní tablet. Na posúdenie lisovateľnosti a určenie optimálneho lisovacieho tlaku. Ten by sa mal čo možno najviac blížiť pravouhlému trojuholníku, t.j. tvaru krivky OBC. Plocha E_1 by mala byť čo najmenšia a pomer medzi E_2/E_3 čo najväčší.⁴⁵

5.6.2 Lisovanie fosforečnanov

Zatiaľ čo fyzikálno-chemické vlastnosti pomocných látok ako je mikrokryštalická celulóza, škrob, laktóza a podobne, boli pri použití v priamom lisovaní podrobne preskúmané, vlastnosti anorganických látok boli skúmané iba u niekoľkých špecifických anorganických solí. Úloha týchto látok by však mala byť omnoho viac zdôraznená s ohľadom na množstvo priaznivých vlastností. Dobrý tok častíc, lisovateľnosť, nízka hygroskopicitá, zdravotná nezávadnosť, nízka cena a vysoká chemická stabilita sú atribúty, ktoré z nich činia ideálnych kandidátov pri použití v technológii priameho lisovania. Ďalšou dôležitou vlastnosťou je to, že ich účinnosť nie je ovplyvnená prítomnosťou hydrofóbných klzných látok, ako je stearan horečnatý, ktoré nemajú prakticky žiadny účinok na ich väzobné vlastnosti. V štúdiu Mura et al. testovali viacero vápenatých a horečnatých solí, z ktorých som sa zameral na dibázický fosforečnan vápenatý bezvodý a dihydrát a tribázický fosforečnan vápenatý.⁴⁶

Pokiaľ by sme začali popisom samotných častíc, ktorý je dôležitý z hľadiska neskoršieho lisovania, tak v štúdiu pomocou röntgenovej difrakcie bolo zistené, že difrakčné spektrá vykazovali ostré difrakčné vrcholy typické pre vysoko kryštalické materiály. Obrázky z rastrovacieho elektrónového mikroskopu metódou SEM (obr. č. 7) nám umožňujú získať informácie o tvare a povrchu častíc, ktoré môžeme následne využiť k predpovedaniu vlastností, akými sú tok častíc a chovanie počas lisovania. Zistilo sa, že dôležitým aspektom je výber dodávateľa pomocnej látky. Produkty rôznych výrobcov sa podstatne líšili svojimi vlastnosťami. Čo sa týka bezvodého

dibázického fosforečnanu vápenatého, tak produkty pod obchodnými názvami Emcompress[®]AN a AComprez[®] pripomínajú zhluky malých kryštálov podobnej veľkosti s nerovnomerným hrudkovitým povrchom, zatiaľ čo DCP[®]AN má povrch hladší a Fujicalin[®] má častice takmer dokonalého guľovitého tvaru s hladkým povrchom. Dihydrát fosforečnanu vápenatého Emcompress[®] má drsný povrch a nepravidelne tvarované častice homogénnej veľkosti. DCP[®], DiComprez[®] a DiTab[®] vyzerajú ako granule hruškovitého tvaru zložené z malých kryštálikov. Tribázický fosforečnan vápenatý (Trikomprez[®]), sa líši hlavne svojím povrchom, ktorý pripomína špongiu. Kvôli tomu má aj najväčšiu špecifickú mernú plochu. Za zmienku stojí aj rozdiel medzi dihydrátom a bezvodým fosforečnanom vápenatým, kde je rozdiel v mernej špecifickej ploche až 70- násobný v prospech bezvodej formy. Poznať tvar a vlastnosti častíc je dôležité z hľadiska následného lisovania. Stlačiteľnosť prášku pri kompresii totiž priamo súvisí s jeho schopnosťou tiecť.⁴⁶



Obr. č. 7: Častice solí fosforečnanov od rôznych výrobcov pod elektrónovým mikroskopom, 300 násobné zväčšenie⁴⁶

Pomocné látky, ktoré podliehajú počas lisovania drveniu, nevykazujú po vylisovaní veľkú mieru relaxácie. Dôvodom je, že väčšina energie sa použije pri fragmentácii, deformácii, tvorbe väzieb a preto sa uchová v tablete. Na rozdiel od plastických materiálov, práve potreba tejto energie na rozbitie väčších častíc a vytvorenie nových povrchov spôsobuje, že tieto materiály majú horšiu lisovateľnosť.⁴⁷ Všetky dibázické fosforečnany podliehajú počas lisovania drveniu. Tribázický fosforečnan naopak podlieha plastickej deformácii. Zhutňovanie prášku pod tlakom bolo hodnotené modelom Kawakita, čo je jedna z najčastejšie používaných rovníc pre charakterizáciu stlačiteľnosti prášku. Umožňuje pomocou numerických hodnôt popísať vzťah medzi stupňom redukcie objemu práškového stĺpca a aplikovaným tlakom. Čo sa týka

vylisovaných tabliet, všetky vykazovali veľmi dobrú pevnosť. Jediný produkt, ktorý vynikal, boli tablety vylisované z Fujicalinu®. Zatiaľ čo všetky ostatné materiály dosiahli silu potrebnú na rozdrvenie tablety maximálne do 25 Newton (N), Fujicalin vykazoval hodnotu 66 N. Tento výsledok môžeme pričítať tvaru častíc, ktorý je malý a takmer sférický, a vysokému špecifickému povrchu v porovnaní s ostatnými látkami. Emcompress®AN aj napriek svojmu vysokému špecifickému povrchu vykazoval podobné hodnoty pevnosti ako DCP® a TriComprez®, ktoré majú oveľa nižší špecifický povrch. Ďalším príkladom je porovnanie pevnosti tabliet, kde bol použitý v jednej tabletovej zmesi AComprez® a v druhej DiTab®. Aj keď majú obe látky podobnú veľkosť častíc a špecifický povrch, tak tablety z AComprezu® vykazovali oveľa horšiu pevnosť ako tie, kde bol použitý DiTab®. Tieto prípady ukázali, že špecifický povrch nie je hlavný atribút na ktorom závisí pevnosť tabliet. Výsledky štúdie naznačujú, že pevnosť tablety je závislá okrem špecifického povrchu aj na kombinovanom účinku viacerých faktorov ako je tvar častíc, morfológia povrchu, lisovací tlak a mnoho ďalších, ktoré všetky prispievajú väčšou, či menšou mierou k vlastnostiam finálneho produktu.⁴⁶

Aj keď všetky pomocné látky použité v štúdiu vykazovali uspokojivé výsledky, predsa jedna vynikla. Bezvodý dibázický fosforečnan vápenatý obchodovaný pod názvom Fujicalin® preukázal najlepšie vlastnosti pri použití v technológii priameho lisovania. Zámena DiTabu® Fujicalinom® priniesla zvýšenie pevnosti tabliet až o 30 %.⁴⁶

Spracovávanie prachov, ktoré majú rôzne fyzikálne vlastnosti, je nutné takmer pri každom kroku farmaceutickej výroby a nezáleží na tom, či konečná lieková forma je pevná, kvapalná, alebo je to suspenzia. Látky sú preosievané, miešané, prechádzajú cez rôzne prístroje a preto je nutné zabezpečiť dostatočný tok častíc počas celého výrobného procesu, aby sme predišli problémom. Nedostatočný tok častíc môže viesť k nerovnomernému rozdeleniu častíc. Tým sa nesplní požiadavka dávkovej rovnomernosti a to všetko môže viesť až k odmietnutiu celej šarže. Jednou z moderných technológií akou je priame lisovanie, ale hlavne nový koncept kontinuálnej výroby, kladie oveľa vyššie požiadavky na pomocné látky. Aj nové účinné látky sa často vyznačujú zlými tokovými vlastnosťami. Riešením môže byť použitie nového tribázického fosforečnanu vápenatého od firmy Budenheim pod

obchodným názvom Tri-Cafos[®] 200-7. Skladá sa z aglomerátov, ktoré sa v procese miešania rozpadajú na menšie častice a tým pokrývajú tabletovaciu zmes. Hustota 200 g/dm³ je oveľa vyššia, ako u väčšiny bežne používaných klzných látok, čo znamená menšiu tvorbu prachu a tým ľahšie zaobchádzanie s touto látkou. Pri porovnaní s oxidom kremičitým vykazoval Tri-Cafos[®] až 4-násobne nižšiu produkciu prachu. Prach, ktorý vznikal u Tri-Cafosu[®] sa usadzoval za oveľa kratší čas. Pri nahradení oxidu kremičitého v tabletách ibuprofenu sa dosiahli lepšie tokové vlastnosti, ktoré sú veľmi dôležité pri kontinuálnej výrobe.³⁶

6 Experimentálna časť

6.1 Použité suroviny

Mikrokryštalická celulóza– Avicel[®] PH 200

Výrobca: FMC Europe N.V., Belgicko

Šarža: M921C

Tribázický fosforečnan vápenatý– Tri-Cafos[®] 200-7

Výrobca: Budenheim GmbH & Co. Kg., Nemecko

Šarža: MV3701

Stearan horečnatý

Výrobca: JRS Pharma GmbH & Co. Kg., Nemecko

Šarža: 775810

6.2 Použité prístroje

Analytické váhy A&D - HR 120 EC
A&D Company, Limited, Japonsko

Digitálne váhy KERN 440 - 33N
GOTTL KERN & SOHN GmbH, Nemecko

Miešací prístroj Turbula T2F
Glen Mills Inc., New Jersey, USA

Schleunigerov prístroj na meranie pevnosti a rozmerov tabliet Tablet Tester M8
K. Schleuniger, Švajčiarsko

Trhací lis Zwick/Roell T1-FRO 50
Zwick GmbH & Co. Kg., Ulm, Nemecko

Zariadenie na zisťovanie sypnosti a sypných uhlov Erweka GT
Erweka GmbH, Hausenstamm, Nemecko

Zariadenie pre zisťovanie setresných objemov Erweka SVM 102
Erweka GmbH, Hausenstamm, Nemecko

Zariadenie na zisťovanie rozpadu ZT 301
Erweka GmbH, Hausenstamm, Nemecko

Zariadenie na zisťovanie oderu FT2
Sotax AG, Švajčiarsko

6.3 Použité metódy

6.3.1 Príprava tabletoviny

Pre hodnotenie vplyvu klzných látok na viskoelastické parametre lisovacieho procesu bola použitá čistá mikrokryštalická celulóza Avicel PH 200 a potom postupne aj zmesi mikrokryštalickej celulózy s klznou látkou. Celková hmotnosť každej zo zmesí činila 150 g. Stearan horečnatý a tribázický fosforečnan vápenatý – Tri-Cafos® 200-7 boli v týchto zmesiach použité ako klzné látky. Zmes obsahovala mikrokryštalickú celulózu a jednu z klzných látok. Klzná látka bola v zmesi v troch rôznych koncentráciách - 0,25 %, 0,5 % a 1 %. Zmesi sa homogenizovali v miešacom zariadení Turbula T2F po dobu 5 minút a pri rýchlosti 102 ot/min..

6.3.2 Hodnotenie sypnosti a sypného uhla

Pri samotnej mikrokryštalickej celulóze ako aj pri jej zmesiach s klznou látkou sa hodnotila sypnosť pomocou metódy vytekania otvorom a sypný uhol na zariadení Erweka GT. Prístroj bol nastavený nasledovne:

Čas merania pre vytekanie otvorom: 10 s

Priemer otvoru: 10 mm

Miešadlo: vypnuté

Počet opakovaní: 10x (obe skúšky v rámci jedného merania)

V prípade sypnosti sa zisťovalo množstvo pretečeného prášku 10mm otvorom za 10 sekúnd. Sypný uhol sa stanovil tak, že na kruhovú podložku bolo z násypky vysypaných 50 g prášku. Laser následne tento uhol stanovil, pričom platí, že čím je hodnota sypného uhla menšia, tým lepšia je sypnosť. Je to dané nižšími interakciami medzi časticami. Aj keď sú rozdiely v kvalitatívnom vyjadrení toku prášku pri použití sypného uhla, veľká časť farmaceutickej literatúry sa prikláňa ku klasifikácii podľa Carra. Tok prášku je zriedka prijateľný pre výrobné účely, ak je sypný uhol materiálu väčší než 50°. ⁴⁸

Tab. č. 1: Tokové vlastnosti a odpovedajúci sypný uhol⁴⁸

Toková vlastnosť	Sypný úhel
výborná	25-30°
dobrá	31-35°
přimeřená	36-40°
průměrná	41-45°
špatná	46-55°
velmi špatná	56-65°
velmi, velmi špatná	66° a víc

6.3.3 Hodnotenie sypnej a setresnej hustoty

Na zistenie týchto parametrov sme použili metódu ČL 2017.⁴⁸ Sypná hustota (ρ_{syp}) sa určí ako pomer hmotnosti voľne nasypaného prášku v odmernom valci k jeho sypnému objemu. Pre stanovenie sme nasypali do vytárovaneho odmerného valca približne 50 ml tabletoviny a potom sme tento valec zvažili a zistili hmotnosť tabletoviny. Setresná hustota (ρ_{setr}) sa získala následným sklepaním odmerného valca. Na to bol použitý prístroj ERWEKA SVM 102. Po 1250 sklepnutiach sme odčítali výsledný objem na odmernom valci a vypočítali setresnú hustotu. Meranie každej zo zmesí prebiehalo trikrát. Výsledné hodnoty boli následne spriemerované a podľa vzorca bol vypočítaný Hausnerov pomer (HP).

$$HP = \frac{\rho_{setr}}{\rho_{syp}} \quad (2)$$

Tab. č. 2: Stupnice toku prášku⁴⁸

Charakter toku	HP
výborný	1,00-1,11
dobrý	1,12-1,18
přimeřený	1,19-1,25
průměrný	1,26-1,34
špatný	1,35-1,45
velmi špatný	1,46-1,59
velmi, velmi špatný	1,60 a víc

6.3.4 Příprava tablet

Tabletovina bola navážená na analytických váhach A&D - HR 120 EC. Každá tableta, ktorá bola lisovaná na lise Zwick/Roell T1-FRO 50 mala predpísanú váhu 500 mg \pm 0,500 mg a priemer 13 mm. K príprave tablet boli použité tri lisovacie sily: 5 kN, 7,5 kN a 10 kN. Po vyčistení matrice bol vsunutý dolný lisovací trň. Následne vopred navážená tabletovina na karte bola vsypaná do matrice a zaistená horným lisovacím trňom. Matrica bola vložená medzi čeľuste lisu. Lis bol ovládaný pomocou programu testXpert V 9.01 v ktorom boli nastavené všetky jednotlivé parametre. Po spustení lisovacieho procesu došlo k pohybu hornej čeľuste na horný lisovací trň a tlakom k vylisovaniu tablety. Po vrátení hornej čeľuste bol vybraný spodný trň matrice a následne bola zistená vytláčovacia sila. Čeľusť znovu zatlačila na horný trň až kým nedošlo k pohybu tablety v matrici. Pre hodnotenia sa na skúšky vylisovalo 30 tablet z každej zmesi. Tablety, ktoré boli vylisované sú okrúhle, s hladkým povrchom a bez deliacej ryhy. Celkový počet tablet, ktorý zahrňoval aj čistú celulózu, činil 7 skupín po 30 tabletách. Vytlačovacia sila bola určená u prvých 10 tablet z každej skupiny. Lisovací software zaznamenával hodnoty rôznych parametrov ako bol záznam sily a dráhy (obr. č. 6). Počas lisovania bola u každej tablety odmeraná jej výška a priemer.

Význam jednotlivých parametrov záznamu sila - dráha:

E_1 – energia pred lisovaním, spotrebovaná na trenie [J]

E_2 – energia naakumulovaná v tablete, zodpovedná za pevnosť tablety – plastická energia [J]

E_3 – energia uvoľnená z tablety po relaxácii tablety – elastická energia [J]

E_{\max} - súčet energií $E_1 + E_2 + E_3$ [J]

Zo získaných energetických parametrov software následne vypočítal plasticitu podľa vzťahu⁴⁹:

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

Pl– plasticita [%]

6.3.5 Výpočet elastickej relaxácie z výšky tablety

Pri lisovaní tabletoviny v matrici dochádza k reorganizácii častíc. Deformácia častíc môže byť reverzibilná (elastická) alebo ireverzibilná (plastická). Pod zvyšujúcim sa tlakom častice podliehajú elastickej deformácii až do bodu, po prekročení ktorého dochádza k fragmentácii, alebo plastickej deformácii. Po uvoľnení tlaku dochádza k uvoľňovaniu časti elastickej energie. Väčšina materiálov je viskoelastických, to znamená, že pri lisovaní môže dochádzať aj k plastickej deformácii, aj ku fragmentácii. Záleží na podmienkach lisovania. Tieto deje ovplyvňuje viacero faktorov ako sú veľkosť častíc, lisovacia sila, rýchlosť lisovania, použitie klzných látok, ktoré ovplyvňujú povrch častíc atď. Pri vysokej hodnote elastickej relaxácie potom môže dochádzať k negatívnym javom ako je viečkovanie.⁵⁰ Je viac spôsobov, ako túto relaxáciu zmerať. Všetky sú založené na časovom intervale, ktorý je vopred definovaný. Prvý spôsob je meranie výšky pri maximálnej lisovacej sile, ďalší buď ešte pred vybratím tablety z matrice, alebo okamžite po jej vybratí. Posledná metóda, ktorá bola v tomto prípade použitá, sa nazýva axiálnou a vyznačuje sa stanovením určitého intervalu po vylisovaní tablety. Väčšinou je to 24 hodín. V spomenutej metóde zisťujeme rozdiel medzi minimálnou výškou tablety pod tlakom a výškou tablety po maximálnej relaxácii.⁵¹ Aj v tomto prípade bol interval stanovený na približne 24 hodín. Elastická relaxácia bola vypočítaná podľa nasledujúceho vzorca:

$$ER = \frac{H_y - H_x}{H_x} \times 100 \quad (4)$$

H_x výška tablety na začiatku merania- pred vybratím tablety z matrice [mm]

H_y výška tablety na konci merania- po 24 hodinách [mm]

ER elastická relaxácia [%]

6.3.6 Hodnotenie radiálnej pevnosti tabliet

Prístroj pre meranie pevnosti (Schleunigerov prístroj), sa skladá z dvoch oproti sebe postavených čelustí, z ktorých jedna sa pohybuje smerom k druhej. Povrch čelustí je rovný, hladký a kolmý na smer pohybu. Pri meraní majú byť tablety orientované vždy identicky vzhľadom k smeru pôsobiacej sily. Skúška prebehla s desiatimi tabletami, pričom sa dbalo, aby pred každým meraním boli odstránené všetky zvyšky rozdrvených tabliet z predchádzajúceho merania. Prístroj najprv odmeral výšku a priemer tablety. Výška tablety bola použitá pri výpočte elastickej relaxácie. Potom bola získaná hodnota drviacej sily. Podľa českého liekopisu je to sila potrebná k deštrukcii tablety.⁴⁸ Následný postup vyhodnotenia výsledkov závisí na tom, či sa jedná o rutinné hodnotenie v priemysle, alebo hodnotenie pri vývoji liekovej formy. Pri hodnotení v priemysle sa výsledok skúšky vyjadruje v priemernej, minimálnej a maximálnej nameranej hodnote sily vždy v jednotkách Newton.⁴⁸ Pri vývoji tabliet vo výskume je potrebné navzájom porovnávať pevnosti tabliet s rôznymi priermi a výškami. A práve pre tieto účely sme zisťovali hodnotu radiálnej pevnosti.⁵² Podľa Belousovovej štúdie je pre tabletu optimálna hodnota radiálnej pevnosti v rozmedzí od 0,56 MPa do 1,12 MPa.⁵³ Tablety však musia v prvom rade spĺňať liekopisné skúšky a požiadavky. Toto meranie bolo uskutočnené najmenej po 24 hodinách od vylisovania. Príliš skoré testovanie by znamenalo veľké odchylky v meraniach.

Vzorec pre výpočet radiálnej pevnosti⁵⁴:

$$RP = \frac{2xDS}{\pi dxh} \times 100 \quad (5)$$

RP – radiálna pevnosť [MPa]

DS – drviaca sila [N]

d – priemer tablety [mm]

h – výška tablety [mm]

6.3.7 Hodnotenie doby rozpadu tabliet

Aj táto skúška prebiehala po 24 hodinách od vylisovania. Na určenie doby rozpadu bolo použitých 6 tabliet z každej lisovacej sily a zmesi. Do kadičky o objeme 750 ml bola naliata čistená voda. Táto voda bola následne zahriata na teplotu 37 ± 2 °C. Do suchého košíčka s kovovou sieťkou bolo vložených 6 tabliet a následne boli ponorené

do vody. Prístroj pohyboval košíčkom cyklicky hore a dole. Čas, ktorý bol sledovaný, začal plynúť od ponorenia košíčka po okamih, kedy na kovovej sieťke nezostal žiaden zvyšok tablety. Po každom meraní došlo k výmene vody a jej opätovnému nahriatiu. Podľa českého liekopisu by malo dôjsť u nepoťahovaných tabliet k rozpadu do 15 minút.⁴⁸

6.3.8 Hodnotenie oderu tabliet

Na toto hodnotenie slúži friabilátor s plastovým bubnom pre tablety. V tomto prípade bol použitý prístroj Sotax FT2. Bubon je zhotovený z priehľadného plastu s hladkým vnútrom. Jedna strana bubna je odnímateľná. Vo vnútri je prepážka, cez ktorú tablety prepádajú a padajú na steny bubna, alebo narážajú do seba navzájom. Bubon je nasadený na osku, ktorá ním otáča rýchlosťou 25 otáčok za minútu. Pre tablety s hmotnosťou 650 mg a nižšou, sa ako skúšaná vzorka hodnotia celé tablety, ktoré sa čo možno najviac približujú hmotnosti 6,5 g. Pre tablety, ktoré majú hmotnosť vyššiu ako 650 mg je vzorka 10 celých tabliet. Naša skúška preto obsahovala 14 tabliet. Tablety boli jemne očistené štetcom, aby sa zbavili prachu a boli položené na misku. Následne boli tablety zvážené a po zvážení boli umiestnené do bubna prístroja Sotax FT2. V ňom sa tablety odierali pri otáčaní bubna. Prístroj bol nastavený na 100 otáčok. Po dokončení cyklu boli tablety znova jemne očistené štetcom a zvážené. Prístroj vypočítal oder tabliet ako rozdiel počiatkovej a konečnej hmotnosti. Skúška by bola nevyhovujúca, ak by došlo k odštiepeniu, rozbitiu alebo rozlomeniu niektorej z tabliet, alebo ak by bol oder vyšší ako 1 %. Pokiaľ hodnota oderu nie je jednoznačná, opakuje sa dané meranie 2-krát a stanovuje sa priemer týchto meraní. ČL stanovuje limit pre oder tabliet 1 %.⁴⁸

7 Výsledky

7.1 Vysvetlivky

d	priemer tablety [mm]
DR	doba rozpadu [s]
E ₁	energia predlisovania [J]
E ₂	energia plastickej deformácie [J]
E ₃	energia elastickej deformácie [J]
E _{max}	celková energia lisovania [J]
ER	elasitcká relaxácia [%]
F	deštrukčná sila [N]
F _v	vytlačovacia sila [N]
h	výška tablety [mm]
HP	Hausnerov pomer
H _x	výška tablety po vybratí z matrice [mm]
H _y	výška tablety po 24 h [mm]
LS	lisovacia sila [kN]
MCC	mikrokryštalická celulóza
MgSt	stearan horečnatý
m _k	hmotnosť tabliet po absolvovanej skúške oderu [g]
m _z	hmotnosť tabliet pred skúškou oděru [g]
Pl	plasticita [%]
RP	radiálna pevnosť [MPa]
s	smerodajná odchýlka
Tri	Tri-cafos [®] 200-7
V ₀	sypný objem [ml]
V ₁₂₅₀	setresný objem [ml]
ρ _{setr}	setresná hutota [g/cm ³]
ρ _{syp}	sypná hustota [g/cm ³]

7.2 Tabuľky

7.2.1 Hodnotenie tokových vlastností

Tab. č. 3: Výsledky sypnosti [g/10s] merané metódou Vytekania otvorom a sypného uhla

Tabletovina	Sypnosť [g/10s]	s	Sypný uhol [°]	s
MCC	39,7	1,05	40,7	0,29
MCC + 0,25% MgSt	51,4	1,11	42,0	0,83
MCC + 0,5% MgSt	57,0	0,76	42,4	0,42
MCC + 1% MgSt	54,1	0,88	42,1	0,54
MCC + 0,25% Tri	50,0	2,06	41,2	1,21
MCC + 0,5% Tri	47,4	1,66	42,2	0,46
MCC + 1% Tri	44,3	1,29	43,2	0,93

Tab. č. 4: Výsledky sypnej hustoty

Tabletovina	V ₀ [ml]	m [g]	ρ_{syp} [g/cm ³]	Priemer ρ_{syp} [g/cm ³]	s
MCC	50	16,95	0,3390	0,34	0,0009
	50	16,84	0,3368		
	50	16,90	0,3380		
MCC + 0,25% MgSt	50	20,00	0,4000	0,40	0,0031
	50	20,30	0,4060		
	50	20,36	0,4072		
MCC + 0,5% MgSt	50	20,56	0,4112	0,41	0,0010
	50	20,66	0,4132		
	50	20,67	0,4134		
MCC + 1% MgSt	50	20,98	0,4196	0,42	0,0027
	50	20,80	0,4160		
	50	21,13	0,4226		
MCC + 0,25% Tri	50	18,30	0,3660	0,36	0,0011
	50	18,36	0,3672		
	50	18,22	0,3644		
MCC + 0,5% Tri	50	18,22	0,3644	0,37	0,0051
	50	18,62	0,3724		
	50	18,83	0,3766		
MCC + 1% Tri	50	18,93	0,3786	0,38	0,0021
	50	18,67	0,3734		
	50	18,81	0,3762		

Tab. č. 5: Výsledky Setresnej hustoty a Hausnerovho pomeru

Tabletovina	V ₁₂₅₀ [ml]	m [g]	ρ_{setr} [g/cm ³]	Priemer ρ_{setr} [g/cm ³]	s	HP
MCC	40,00	16,95	0,4238	0,42	0,0011	1,26
	39,50	16,84	0,4263			
	39,80	16,90	0,4246			
MCC + 0,25% MgSt	43,00	20,00	0,4651	0,47	0,0029	1,16
	43,00	20,30	0,4721			
	43,50	20,36	0,4680			
MCC + 0,5% MgSt	43,10	20,56	0,4770	0,48	0,0010	1,16
	43,10	20,66	0,4794			
	43,30	20,67	0,4774			
MCC + 1% MgSt	42,50	20,98	0,4936	0,49	0,0018	1,17
	42,50	20,80	0,4894			
	43,10	21,13	0,4903			
MCC + 0,25% Tri	42,20	18,30	0,4336	0,44	0,0021	1,19
	41,90	18,36	0,4382			
	42,00	18,22	0,4338			
MCC + 0,5% Tri	40,50	18,22	0,4499	0,45	0,0038	1,22
	41,00	18,62	0,4541			
	41,00	18,83	0,4593			
MCC + 1% Tri	41,00	18,93	0,4617	0,47	0,0024	1,24
	40,00	18,67	0,4668			
	40,30	18,81	0,4667			

7.2.2 Hodnotenie lisovacieho procesu a vytlačovacej sily

Tab. č. 6: Parametry záznamu sila-dráha: Energie E_1 , E_2 , E_3

Tabletovina	LS [kN]	E_1 [J]	s	E_2 [J]	s	E_3 [J]	s
MCC 200	5	7,82	0,48	7,25	0,05	0,86	0,05
	7,5	14,21	0,88	9,60	0,24	1,12	0,02
	10	21,52	0,81	11,61	0,12	1,79	0,02
MgSt 0,25%	5	5,61	0,25	7,06	0,14	0,58	0,02
	7,5	10,75	0,37	9,38	0,06	1,15	0,02
	10	16,86	0,66	11,30	0,08	1,92	0,02
MgSt 0,5%	5	5,64	0,34	6,94	0,09	0,59	0,02
	7,5	10,61	0,53	9,15	0,12	1,15	0,01
	10	16,74	0,59	11,24	0,10	1,95	0,02
MgSt 1%	5	5,37	0,24	6,91	0,08	0,63	0,01
	7,5	10,67	0,51	9,25	0,11	1,17	0,01
	10	16,36	0,61	11,01	0,11	1,90	0,02
Tri 0,25%	5	7,89	0,35	7,46	0,12	0,54	0,03
	7,5	14,14	0,92	10,10	0,34	1,06	0,05
	10	21,07	1,14	12,53	0,26	1,78	0,01
Tri 0,5%	5	7,69	0,44	7,45	0,13	0,53	0,03
	7,5	13,43	0,95	10,62	0,27	1,06	0,01
	10	20,03	1,02	12,70	0,30	1,76	0,01
Tri 1%	5	6,92	0,41	7,63	0,16	0,50	0,02
	7,5	12,74	0,69	10,65	0,23	1,04	0,01
	10	20,10	1,18	12,76	0,20	1,73	0,01

Tab. č. 7: Parametry záznamu sila-dráha: Energia E_{\max} , plasticita a vytláčovacia sila

Tabletovina	LS [kN]	E_{\max} [J]	s	Plasticita (%)	s	F_v [N]	s
MCC 200	5	15,68	0,51	92,25	0,13	64,40	7,63
	7,5	24,94	1,00	89,53	0,30	225,00	20,90
	10	34,93	0,82	86,65	0,13	288,00	38,80
MgSt 0,25%	5	13,26	0,38	92,37	0,27	3,76	0,40
	7,5	21,28	0,39	89,10	0,11	5,66	0,67
	10	30,08	0,69	85,45	0,14	13,20	1,18
MgSt 0,5%	5	13,17	0,36	92,12	0,26	5,35	0,36
	7,5	20,91	0,61	88,86	0,11	7,22	0,97
	10	29,93	0,63	85,21	0,19	15,40	0,71
MgSt 1%	5	12,91	0,30	91,67	0,15	9,83	0,33
	7,5	21,09	0,59	88,73	0,10	10,30	0,78
	10	29,27	0,67	85,29	0,14	9,92	0,91
Tri 0,25%	5	15,89	0,35	93,31	0,33	153,00	48,70
	7,5	25,30	0,94	90,52	0,53	280,00	89,10
	10	35,38	1,13	87,54	0,27	341,00	30,20
Tri 0,5%	5	15,67	0,46	93,32	0,36	186,00	40,00
	7,5	25,11	0,82	90,93	0,27	362,00	21,70
	10	34,50	1,03	87,81	0,30	357,00	37,10
Tri 1%	5	15,06	0,41	93,83	0,27	355,00	58,80
	7,5	24,43	0,66	91,07	0,23	433,00	303,00
	10	34,60	1,20	88,04	0,21	349,00	41,10

7.2.3 Hodnotenie drviacej sily a radiálnej pevnosti tablet

Tab. č. 8: Výška a priemer tablet, drtiaca sila a radiálna pevnosť

Tabletovina	LS [kN]	h [mm]	s	d [mm]	s	F [N]	s	RP	
								[MPa]	s
MCC 200	5	3,88	0,03	12,95	0,01	206,50	4,99	2,62	0,07
	7,5	3,51	0,03	12,94	0,01	280,00	5,95	3,93	0,09
	10	3,30	0,02	12,94	0,01	348,90	7,94	5,20	0,11
MgSt 0,25%	5	3,84	0,02	12,95	0,01	84,20	2,18	1,08	0,03
	7,5	3,48	0,02	12,94	0,01	138,10	3,51	1,96	0,05
	10	3,29	0,03	12,93	0,01	171,70	3,82	2,57	0,06
MgSt 0,5%	5	3,84	0,02	12,97	0,04	54,30	2,72	0,69	0,04
	7,5	3,49	0,03	12,95	0,01	95,80	3,40	1,35	0,05
	10	3,29	0,02	12,94	0,02	127,50	4,01	1,91	0,06
MgSt 1%	5	3,81	0,02	12,98	0,01	41,50	1,36	0,53	0,02
	7,5	3,48	0,03	12,95	0,01	74,80	4,31	1,06	0,06
	10	3,28	0,02	12,94	0,01	103,50	4,41	1,56	0,06
Tri 0,25%	5	3,89	0,03	12,94	0,09	167,60	6,73	2,12	0,09
	7,5	3,58	0,04	12,97	0,02	233,30	15,54	3,20	0,24
	10	3,41	0,01	12,96	0,01	302,30	10,44	4,36	0,16
Tri 0,5%	5	3,90	0,02	12,98	0,01	142,80	7,28	1,79	0,10
	7,5	3,63	0,01	12,98	0,01	197,30	6,80	2,67	0,09
	10	3,39	0,02	13,67	2,10	273,30	17,30	3,83	0,54
Tri 1%	5	3,94	0,02	13,00	0,01	111,60	5,57	1,39	0,07
	7,5	3,59	0,03	13,00	0,01	168,80	7,60	2,31	0,10
	10	3,39	0,02	12,98	0,01	238,90	6,80	3,46	0,10

7.2.4 Hodnotenie rozpadu tabliet

Tab. č. 9: Výsledky rozpadu tabliet

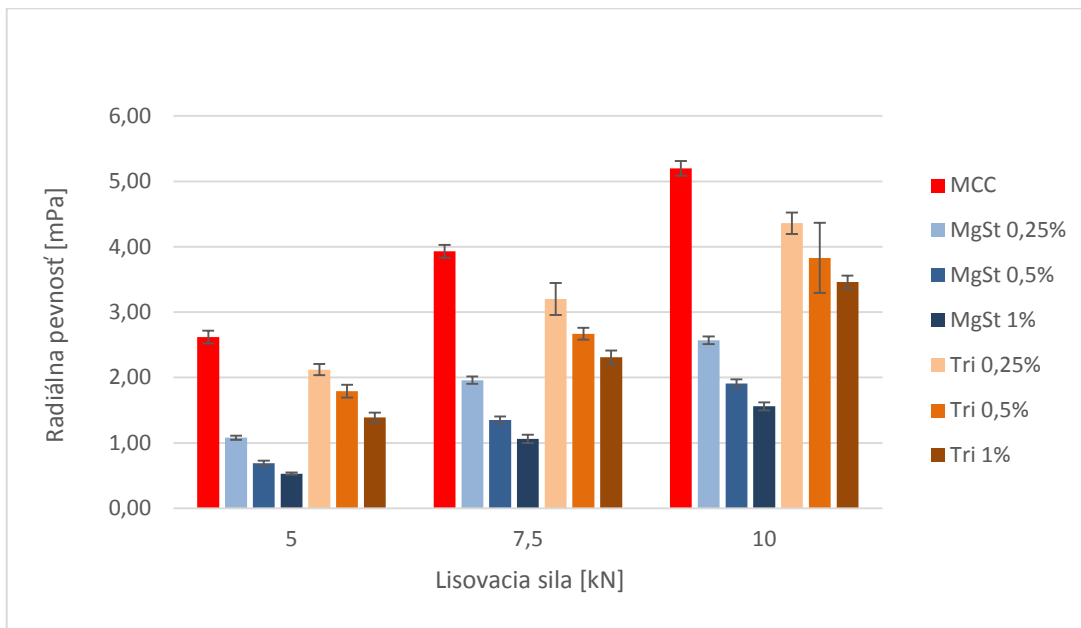
Tabletovina	LS [kN]	čas [s]	s
MCC 200	5	142	10,45
	7,5	590	21,65
	10	1738	15,90
MgSt 0,25%	5	43	1,41
	7,5	84	3,45
	10	166	3,73
MgSt 0,5%	5	13	1,53
	7,5	31	2,75
	10	64	1,49
MgSt 1%	5	35	1,37
	7,5	47	3,73
	10	53	1,95
Tri 0,25%	5	86	5,20
	7,5	260	10,86
	10	934	13,01
Tri 0,5%	5	29	3,73
	7,5	61	4,32
	10	126	6,30
Tri 1%	5	10	1,49
	7,5	23	3,99
	10	41	5,15

7.2.5 Hodnotenie oderu tablet

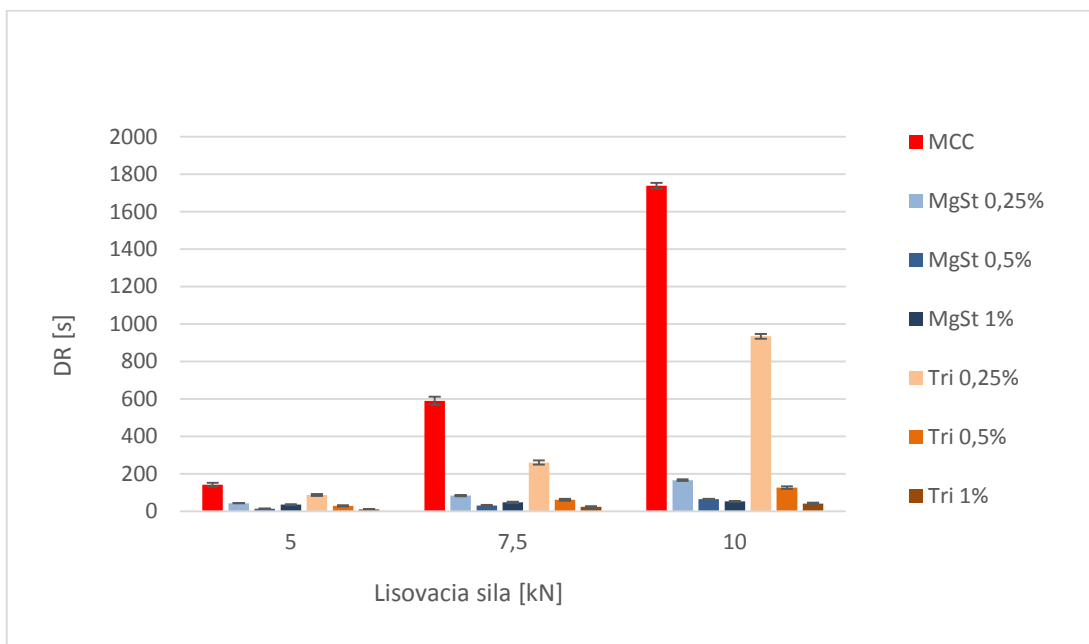
Tab. č. 10: Výsledky oderu tablet

Tabletovina	LS [kN]	m_z [g]	m_k [g]	oděr [%]
MCC 200	5	7,0140	7,0050	0,1283
	7,5	7,0090	7,0020	0,0999
	10	6,9981	6,9916	0,0928
MgSt 0,25%	5	6,9471	6,9266	0,2951
	7,5	6,9975	6,9821	0,2201
	10	6,9985	6,9863	0,1743
MgSt 0,5%	5	6,9755	6,9371	0,5505
	7,5	6,9683	6,9487	0,2813
	10	6,9846	6,9730	0,1661
MgSt 1%	5	6,9631	6,9086	0,7827
	7,5	6,9760	6,9576	0,2638
	10	6,9738	6,9565	0,2481
Tri 0,25%	5	6,9981	6,9950	0,0443
	7,5	6,9794	6,9786	0,0115
	10	6,9712	6,9702	0,0143
Tri 0,5%	5	6,9875	6,9826	0,0701
	7,5	6,9702	6,9697	0,0072
	10	6,9766	6,9740	0,0373
Tri 1%	5	6,9961	6,9840	0,1730
	7,5	6,9725	6,9680	0,0645
	10	6,9832	6,9800	0,0458

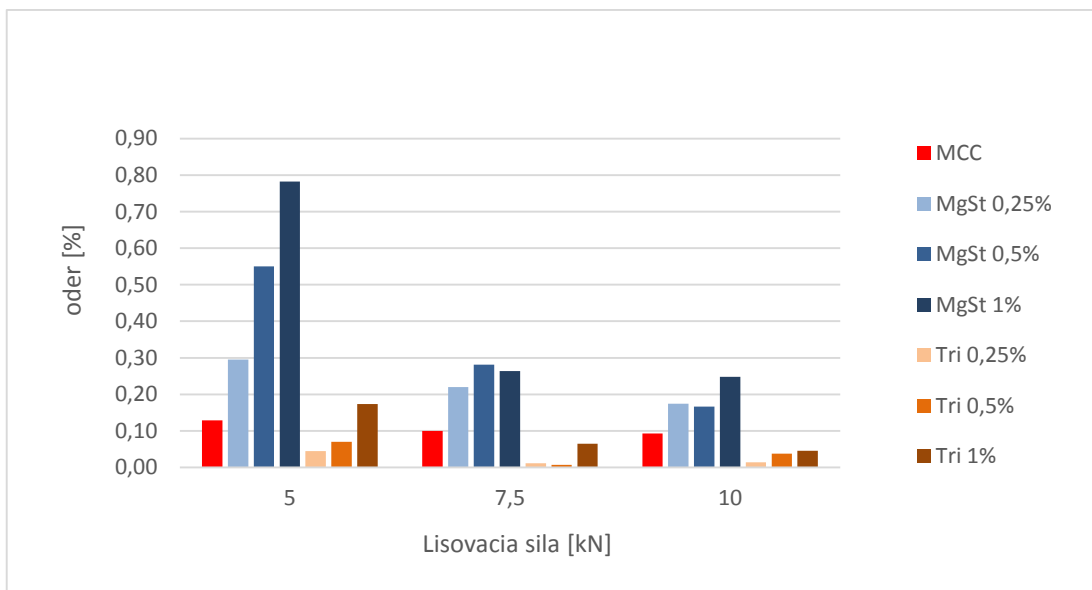
7.3 Grafy



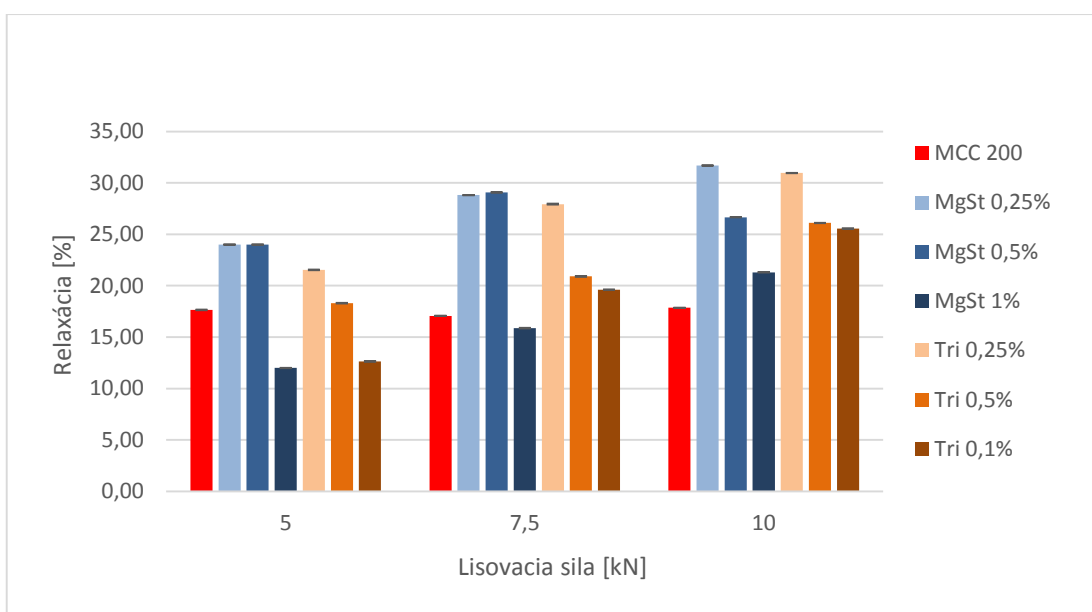
Obr. č. 8: Závislosť radiálnej pevnosti na lisovacej sile



Obr. č. 9: Závislosť doby rozpadu na lisovacej sile



Obr. č. 10: Závislosť oderu na lisovacej sile



Obr.č. 11: Závislosť elastickej relaxácie na lisovacej sile

8 Diskusia

Obsahom tejto práce je hodnotenie jedného z plnív (mikrokryštalickej celulózy) a jej zmesí s klznými látkami (stearan horečnatý a Tri-Cafos[®] 200-7) a tabliet, ktoré boli vylisované z týchto zmesí. U plniva samotného a jeho zmesí stále s jednou z klzných látok bola stanovovaná sypnosť vytekaním otvorom, sypný uhol a Hausnerov pomer. Na tabletách bola hodnotená lisovateľnosť s pomocou záznamu sila-dráha, vyťahovacia sila, pevnosť, oder, doba rozpadu a elastická relaxácia.

Všetky výsledky sú uvedené v tabuľkách č. 3-10 a obrázkoch č. 8-11.

8.1 Tokové vlastnosti jednotlivých látok

Sypnosť prachovitých látok vyjadruje ich schopnosť tiecť. Je to dôležitý aspekt, pre ďalšie spracovanie ako je miešanie a aj následnú výrobu tabliet, kde je kritické dodržanie rovnomernosti dávkových jednotiek. Výslednú sypnosť ovplyvňujú fyzikálne vlastnosti materiálu (hlavne veľkosť, tvar častíc, obsah vlhkosti), ale aj charakter zariadenia, ktoré sa používa (miešacie zariadenie, násypka tabletovacieho lisu). Český liekopis uvádza pre hodnotenie sypnosti 4 metódy: sypný uhol, index stlačiteľnosti alebo Hausnerov pomer, rýchlosť vytekania cez otvor a strihovú celu.⁴⁸

V tejto práci sú využité metódy sypného uhla, Hausnerovho pomeru a rýchlosti vytekania cez otvor. Výsledky sú uvedené v tabuľkách 3-5. Ako už bolo spomenuté vyššie, sypnosť látok môže byť ovplyvnená viacerými faktormi. Medzi najdôležitejšie patrí veľkosť a tvar častíc. Zvyšujúca sa veľkosť jednotlivých častíc nesie so sebou zlepšenie sypnosti, pretože pokiaľ sú častice malé, zväčšuje sa plocha, s ktorou sú v kontakte. To umožňuje vznik interakcií, ktoré zhoršujú tokové vlastnosti.⁵⁵ Nerovnosti, ktoré by boli prítomné na časticách, významne ovplyvňujú sypnosť častíc tým, že zvyšujú trenie medzi časticami a znižujú tým sypnosť.⁵⁵ U mikronizovaných látok dochádza k vzniku elektrostatických síl.⁵⁶ Ďalšou dôležitou vlastnosťou je distribúcia veľkosti častíc. Ak má prášok malé častice, pričom všetky sú približne rovnaké, potom má predpoklad lepšieho toku, ako prášok s veľkou distribúciou častíc.⁵⁷ Ďalším aspektom je vlhkosť. Vyšší obsah vlhkosti vytvára vo väčšine prípadov ďalšie interakcie medzi časticami, ktoré znižujú sypnosť.⁵⁶ Najhoršiu sypnosť v tejto práci má klasická mikrokryštalická celulóza bez prídavku akejkoľvek klznej látky. Jej povrch je poznačený viacerými nerovnosťami, ktoré zvyšujú trenie

medzi časticami čo následne znižuje sypnosť. Tá je na úrovni 39,7 g/10s a Hausnerov pomer má hodnotu 1,26, čo je podľa tabuľky č.2 na rozhraní primeraného a priemerného toku. Avšak sypný uhol je u nej paradoxne najnižší zo všetkých (40,7 °), tzn. najlepší. Žiaľ, podľa tabuľky č. 1, je táto hodnota iba priemerná. To len dokazuje, že sypný uhol nie je pravou vlastnosťou prášku, pretože veľmi záleží na použitej metóde tvorby kužela.⁵²

Klzná látka pridaná k plnivu zlepšujú jeho tokové vlastnosti. V tomto prípade vyplnia nerovnosti v mikrokryštalickej celulóze. Vyhladia jej povrch a znížia trenie medzi časticami a rovnako aj medzi časticami a stenami matrice. Ďalšou funkciou je zabránenie lepenia tabletoviny na lisovacie tŕne počas lisovacieho procesu.⁶ Ich účinok samozrejme závisí na vlastnostiach častíc, ako je veľkosť, tvar a špecifický povrch. Menšie častice klznej látky majú väčší špecifický povrch a tieto zlepšujú sypnosť. S rastúcim špecifickým povrchom sa však znižuje pevnosť tabliet a rovnako sa znižuje energia potrebná na vysunutie tablety z matrice.⁸ Pridanie klzných látok viedlo vo všetkých prípadoch k zvýšeniu sypnosti oproti samotnej mikrokryštalickej celulóze.

Čo sa týka klzných látok použitých v tejto práci, najvyššiu sypnosť má zmes mikrokryštalickej celulózy v kombinácii so stearanom horečnatým v koncentrácii 0,5 %. Odsype sa z nej priemerne 57,0 g za 10 sekúnd a hodnota Hausnerovho pomeru 1,16 zodpovedá podľa tabuľky č.2 dobrému toku. Aj ostatné zmesi so stearanom horečnatým majú dobrý tok, pričom Hausnerov pomer sa prakticky nemení. Nižšia (0,25 %) koncentrácia má rovnakú hodnotu, u vyššej (1 %) sa už zvyšuje Hausnerov pomer na 1,17, čo znamená stále dobrý tok. Sypnosť pomocou vytekania cez otvor je najnižšia u 0,25% koncentrácie MgSt (51,4 g/10s), potom sa zvyšuje, ale u 1 % koncentrácie už znovu klesá (54,1 %). Mohlo by to byť spôsobené prekročením optimálnej koncentrácie klznej látky. Sypný uhol zostával u všetkých troch koncentrácií MgSt na úrovni 42-42,4 °. Takže bol prakticky rovnaký a podľa tabuľky č. 1 priemerný. Najnižší prídavok trihydrogenfosforečnanu vápenatého (Tri-Cafosu®) do mikrokryštalickej celulózy v koncentrácií 0,25 % vykazoval najlepšiu sypnosť (50,0 g/10s) zo všetkých koncentrácií, ale aj napriek tomu bol nižší, ako najhorší výsledok u stearanu horečnatého. Hausnerov pomer je na úrovni 1,19, takže je na rozhraní dobrého a primeraného toku podľa tabuľky č. 2. So zvyšovaním koncentrácie

dochádzalo kontinuálne k zhoršovaniu sypnosti. Aj hodnota sypného uhla je vyššia ako v prípade stearanu horečnatého ($41,2^\circ$ u $0,25\%$ resp. $43,2^\circ$ u 1% koncentrácie).

8.2 Energetický profil lisovacieho procesu a vytlačovacej sily

Všetky hodnoty energetického profilu lisovacieho procesu sú uvedené v tabuľkách č. 6 a 7. Celková energia lisovania je súčtom energie predlisovania E_1 , plastickej deformácie E_2 a elastickej deformácie E_3 . Táto energia rastie s lisovacou silou. Najvyššie hodnoty sa objavovali u čistej mikrokryštalickej celulózy a jej zmesi s Tri-Cafosom[®], pričom rozdiely v energiách boli minimálne, aj čo sa týkalo rôznych koncentrácií Tri-Cafosu[®]. Viditeľne nižšia bola energia u stearanu horečnatého.

Celkovú energiu najviac ovplyvňuje energia predlisovania E_1 , ktorá má podobný charakter a rastie spoločne s lisovacou silou. Najvyššiu hodnotu E_1 má mikrokryštalická celulóza a zmes s Tri-Cafosom[®]. Energia predlisovania vyjadruje energiu spotrebovanú na trenie medzi časticami navzájom, medzi časticami a matricou a energiu potrebnú na preusporiadanie častíc. Pridanie klzných látok by malo túto energiu znížiť. V prípade Tri-Cafosu[®] v koncentrácii $0,25\%$ bol pokles hodnôt zanedbateľný a trend mierneho poklesu tejto sily môžeme pozorovať pri koncentráciách $0,5\%$ a 1% . Oproti tomu, pridanie MgSt malo na E_1 výraznejší vplyv. Pri všetkých koncentráciách došlo k poklesu energie ale medzi jednotlivými koncentraciami významné rozdiely nie sú. Na zníženie energie predlisovania má teda významnejší vplyv stearan horečnatý.

Ďalšou súčasťou celkovej energie je E_2 , teda energia plastickej deformácie. Aj tu dochádza k zvyšovaniu hodnôt s rastúcou lisovacou silou. Z hodnôt vyplýva, že v porovnaní so samotnou MCC má stearan horečnatý jemne nižšiu energiu plastickej deformácie, ale jeho koncentrácia na ňu nemá vplyv. U Tri-Cafosu[®] došlo naopak k zvýšeniu energie E_2 v porovnaní so samotnou MCC. To môže byť spôsobené chovaním Tri-Cafosu[®] v procese lisovania. Dochádza k rozbitiu aglomerátov na menšie častice³⁶, a naopak pravdepodobne nedochádza k tak výraznému obmedzeniu tvorby väzieb medzi časticami MCC. Môžu tak vznikať interakcie medzi časticami, ktoré potom ovplyvnia energiu E_2 .

Poslednou časťou celkovej energie je E_3 , elastická energia uvoľnená po odľahčení lisovacieho trňa. Jej hodnoty sa zvyšujú so zvyšujúcou sa lisovacou silou. Pri

porovnaní samotnej MCC dochádza v zmesi s MgSt k zvýšeniu elastickej deformácie materiálu. Pri lisovacej sile 5 kN sú však rozdiely zanedbateľné. Najviac sa energia zvýšila pri lisovacej sile 10 kN. Zvýšenie elastickej energie má tiež súvislosť s nižšou plasticitou a energiou E_2 . Pokiaľ dôjde behom lisovania k obmedzeniu tvorby väzieb vplyvom klznej látky, uvoľnenie nahromadenej elastickej energie je jednoduchšie a tiež prebieha vo väčšom rozsahu. MCC navyše patrí medzi viskoelastické materiály s dobrou schopnosťou nielen plastickej deformácie, ale aj elastickej relaxácie.⁵⁸ Dobrá schopnosť plastickej deformácie Tri-Cafosu[®] a vyššia plastická energia behom lisovania naopak obmedzujú uvoľnenie elastickej energie a jej hodnoty sú tak v porovnaní so samotnou MCC nižšie.

Čo sa týka plasticity, hodnoty vypovedajú o tom, že plasticita sa so zvyšujúcou lisovacou silou znižuje. Je to v dôsledku znižovania počtu pórov vo vylisovanej tablete.⁵⁹ Najvyššie hodnoty vykazuje zmes mikrokryštalickej celulózy a Tri-Cafosu[®]. Je to dané výpočtom pomocou rovnice č. 3 vyššou hodnotou plastickej energie a nižšou elasticitou zmesi. Ako už bolo spomenuté vyššie, tie sú dané dobrou schopnosťou plastickej deformácie Tri-Cafosu[®].²⁷ Môžeme pozorovať aj mierne zvyšovanie hodnôt spolu s rastúcou koncentráciou Tri-Cafosu[®]. K opačnej situácii došlo pri zmesiach s MgSt. Tu je plasticita nižšia než u samotnej MCC a je tu prítomný klesajúci trend spojený s rastúcou koncentráciou stearanu. Na plasticitu tak má MgSt negatívny vplyv. Vytláčovacia sila je sila potrebná na vytlačenie tablety z matrice po vylisovaní. Mikrokryštalická celulóza v zmesi s Tri-Cafosom[®] vykazuje oveľa vyššie hodnoty vytláčovacej sily ako zmesi so stearanom horečnatým a vyššie sú aj v porovnaní so samotnou MCC. Čím bola použitá vyššia koncentrácia Tri-Cafosu[®] bola použitá, tým bola potrebná väčšia vytláčovacia sila. Najviac je tento nárast viditeľný pri lisovacích silách 5 kN a 7,5 kN. Pri 10 kN sú rozdiely medzi jednotlivými koncentraciami malé. Navyše, ako už napovedá vysoká hodnota smerodajných odchýliek, sily, ktoré boli potrebné na vytlačenie sa v jednotlivých meraniach značne líšili. Bolo to viditeľné aj na tabletách, ktoré neboli použité na zistenie vytláčovacej sily pretože u nich bola potrebná omnoho väčšia sila pre vytlačenie z matrice. MgSt naopak vytláčovaciu silu výrazne znížil a umožnil tak jednoduché vysunutie tablety. To svedčí o jeho výbornej schopnosti znižovať trenie medzi tabletou a stenou matrice.⁶⁰

8.3 Radiálna pevnosť

Hodnoty radiálnej pevnosti sú zaznamenané v tabuľke č. 8. Obr. č. 8 zobrazuje hodnoty radiálnej pevnosti v závislosti na lisovacej sile. Z obrázku vyplýva, že pevnosť tabliet vo všetkých prípadoch s lisovacou silou rastie. Najvyššie hodnoty boli namerané u samotnej MCC. Po pridaní oboch klzných látok došlo k poklesu pevnosti a so zvyšujúcou sa koncentráciou klznej látky vo všetkých prípadoch pevnosť tabliet tiež klesá. Tablety s prídavkom stearanu horečnatého majú najnižšiu pevnosť. Potvrdzujú to aj nižšie hodnoty plastickej energie E_2 v týchto zmesiach. MgSt ako klzná látka má všeobecne negatívny vplyv na pevnosť tabliet. Je to spôsobené tým, že bráni vzniku interakcií počas lisovacieho procesu a tým znižuje mechanickú odolnosť tabliet.⁸ Pokles pevnosti u zmesí s Tri-Cafosom[®] nie je tak výrazný. Jeho schopnosť plastickej deformácie má pravdepodobne tiež vplyv na pevnosť tabliet. Znižujúca sa pevnosť s rastúcou koncentráciou potom naznačuje, že dochádza postupne k stále väčšiemu pokrytiu častíc MCC klznou látkou a k výraznejšiemu obmedzeniu tvorby interakcií medzi časticami MCC.

8.4 Rozpad tabliet

Doby rozpadu tabliet sú uvedené v tabuľke č. 9 a znázornené na obrázku č. 9, kde sú zobrazené hodnoty dôb rozpadu tabliet v závislosti na lisovacej sile. Doba rozpadu tabliet rastie s lisovacou silou. Podľa ČL 2017 by sa mali neobalené tablety rozpadnúť do 15 minút.⁴⁸ Najvyššie hodnoty sú prítomné u čistej mikrokryštalickej celulózy. Tablety vylisované pri sile 10 kN sa rozpadali v priemere takmer 29 minút, čiže by nevyhoveli skúške. Pri nižších lisovacích silách už bol liekopisný limit splnený. 0,25 % zmes Tri-Cafosu[®] a mikrokryštalickej celulózy vylisovaná pri 10 kN mala hraničné hodnoty rozpadu okolo 15 minút. Aj tak ale došlo v porovnaní s MCC ku skráteniu doby rozpadu a to relatívne významne. Pri koncentráciách 0,25 % a 0,5 % bol výraznejší pokles nameraný u MgSt. Pri koncentrácii 1 % bol väčší pokles zaznamenaný u Tri-Cafosu[®]. Rozpad všetkých tabliet pri najnižšej sile 5 kN vykazoval len malé rozdiely. Je však viditeľný trend, že so stúpajúcou koncentráciou klznej látky sa skracuje doba rozpadu. To je spôsobené tým, že zvýšená koncentrácia klznej látky znižuje pevnosť tablety, čo uľahčí preniknutie kvapaliny do tablety.⁸ Obe použité klzné látky znížili pevnosť tabliet z MCC a urýchlili ich rozpad.

8.5 Oder tablet

Hodnoty oderu tablet sú uvedené v tabuľke č. 10 a na obrázku č. 10, kde je znázornená závislosť oderu na lisovacej sile. Oder tablet sa so zvyšujúcou lisovacou silou znižuje. Je to spôsobené vyššou pevnosťou tablet. Takisto zvyšujúca koncentrácia klznej látky zvyšuje oder tablet tým, že znižuje pevnosť. Táto závislosť je najlepšie viditeľná pri lisovacej sile 5 kN. Najvyššie hodnoty oderu vykazovali tablety s prídavkom stearanu horečnatého. Zmes mikrokryštalickej celulózy a stearanu horečnatého v koncentrácií 1 % pri najnižšej lisovacej sile 5 kN dosiahla oder takmer 0,8 %. A také hodnoty sú pri nižších koncentráciách v porovnaní so samotnou MCC vyššie. Podobné je to pre ďalšie lisovacie sily, kde sa iba znížili rozdiely medzi jednotlivými koncentraciami MgSt. Signifikatne nižší bol oder u zmesi s Tri-Cafosom[®], ktorý bol až na jednu výnimku ešte nižší ako u čistej mikrokryštalickej celulózy. Iba pri lisovacej sile 5 kN a koncentrácii 1 % bola hodnota oderu vyššia než u MCC. Tri-Cafos[®] tak nemá negatívny vplyv na oder tablet. Výsledky tiež korešpondujú s meraniami radiálnej pevnosti, kde tablety s obsahom Tri-Cafosu znížili pevnosť menej, než tie s MgSt. ČL stanovuje limit pre oder tablet 1%.⁴⁸ Aj keď bol oder tablet s MgSt vysoký, všetky tablety nakoniec splňajú podmienky dané liekopisom.

8.6 Relaxácia tablet

Na obrázku č. 11 je znázornená závislosť relaxácie na lisovacej sile. Z údajov je zrejmé, že relaxácia sa so zvyšujúcou lisovacou silou zvyšuje. Vyším lisovacím tlakom dochádza k väčšiemu zhutneniu častíc a tie majú potom väčší sklon k relaxácii.⁶¹ MCC je viskoelastický materiál. Podlieha plastickej deformácii, ale má aj elastický komponent, ktorý spôsobí, že častice MCC relaxujú po uvoľnení lisovacieho tlaku.⁵⁸ Dôvodom tejto relaxácie môže byť aj fakt, že povrch tablet z MCC nie je homogénny. Pri lisovaní dochádza navzájom k veľkej adhézii častíc a vzniku statického trenia, ktoré sa po ukončení lisovania postupne uvoľňuje. Lisovacia sila tu ale však nemá na relaxáciu významný vplyv. Po pridaní malého množstva MgSt (0,25 %) došlo k zníženiu sily väzieb medzi časticami a to spôsobilo nárast relaxácie.¹⁸ Vyššie koncentrácie MgSt už spôsobili zmenu chovania MCC pod tlakom. MgSt pri vyššej koncentrácii vyrovnal nie príliš homogénny povrch častíc MCC. Hladšie častice MCC sa pri lisovaní viac kĺzali, nevznikla tak vysoká statická energia a preto aj energia

relaxácie, ktorá sa následne uvoľňuje nebola tak vysoká.⁶² To pravdepodobne vysvetľuje zníženie relaxácie pri pridávaní väčšieho množstva MgSt. Priebeh relaxácie po pridaní Tri-Cafosu[®] je podobný tomu u MgSt. S rastúcou koncentráciou sa hodnoty znižujú. Najvýraznejšia relaxácia bola prítomná po pridaní 0,25 % Tri-Cafosu[®].

9 Závěry

Po pridání oboch klzných látok došlo k zlepšeniu tokových vlastností MCC. Najlepšie tokové vlastnosti preukázala zmes MCC s 0,5 % prídavkom MgSt. Všetky hodnoty tokových vlastností zmesí s Tri-Cafosom[®] boli horšie ako u stearanu horečnatého, avšak boli ešte stále uspokojivé. So zvyšujúcou sa koncentráciou Tri-Cafosu[®] sa tokové vlastnosti zhoršovali.

Energia predlisovania Tri-Cafosu[®] bola vyššia ako u MgSt, ale v porovnaní s MCC došlo k poklesu, čo svedčí o jeho schopnosti redukovať trenie medzi časticami počas prvej fázy lisovania.

Energia plastickej deformácie bola tiež vyššia ako u MgSt, čo môže byť spôsobené chovaním Tri-Cafosu[®] behom lisovania a to rozbíjaním aglomerátov na menšie kúsky. Dobrá schopnosť plastickej deformácie Tri-Cafosu[®] a vyššia plastická energia behom lisovania naopak obmedzujú uvoľnenie elastickej energie a jej hodnoty sú tak v porovnaní so samotnou MCC nižšie. Vyššie hodnoty plastickej energie a nižšia elasticita sú výhodné z hľadiska tvorby väzieb medzi časticami a vplyvu na pevnosť väzieb. Zmesi s Tri-Cafosom[®] vykazujú taktiež najvyššie hodnoty plasticity.

MCC a jej zmes s Tri-Cafosom[®] vykazujú oveľa vyššie hodnoty vytlačovacej sily ako zmesi so MgSt. Čím vyššia koncentrácia Tri-Cafosu[®] bola použitá, tým bola potrebná väčšia vytlačovacia sila.

Pokles pevnosti u zmesí s Tri-Cafosom[®] nie je tak výrazný ako u MgSt. Obe použité klzné látky ale znížili pevnosť tablet z MCC a urýchlili ich rozpad. Pri koncentráciách 0,25 % a 0,5 % bol výraznejší pokles rozpadu nameraný u MgSt. Pri koncentracii 1 % bol väčší pokles rozpadu zaznamenaný u Tri-Cafosu[®]. Oder bol signifikantne nižší u Tri-Cafosu[®] v porovnaní s MgSt. Hodnoty relaxácie boli porovnateľné s MgSt.

Z výsledkov vyplýva, že Tri-Cafos[®] je materiál, ktorý má schopnosť pôsobiť ako klzná látka a môže byť pre tento účel používaná. Zlepšuje tokové vlastnosti prášku a oproti MgSt má taktiež menší vplyv na pevnosť tablet, neovplyvňuje negatívne oder a skrakuje dobu rozpadu. Jeho nevýhodou sú vysoké hodnoty vytlačovacej sily. Tomu by sa dalo predísť napr. znížením lisovacej sily, kombináciou s inou klznou látkou, alebo úpravou koncentrácie, či procesných parametrov behom prípravy zmesi.

10 Použitá literatura

- 1 HAGELSTEIN V., GERHART M., GERHART V., WAGNER K.G.: Tricalcium citrate – a new brittle tableting excipient for direct compression and dry granulation with enormous hardness yield. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2018, 44(10), 1631-1641, ISSN 0363-9045.
- 2 DARAGHMEH N., RASHID I., AL OMARI M.H., LEHARNE S.A., CHOWDHRY B.Z., BADWAN A.: Preparation and Characterization of a Novel Co-processed Excipient of Chitin and Crystalline Mannitol. *AAPS PharmSciTech*. 2010, 11(4), 1558-1571, ISSN 1530-9932.
- 3 DESAI D., ZIA H., QUADIR A.: Evaluation of Selected Micronized Poloxamers as Tablet Lubricants. *Drug Delivery*. 2008, 14(7), 413-426, ISSN 1071-7544.
- 4 LACHMANN M.: *Aspects of pharmaceutical processing with calcium phosphate excipients*, k 30.3.2020. <https://www.powtech.de/en/events/vortrag/aspects-of-pharmaceutical-processing-with-calcium-phosphate-excipients/737949>.
- 5 LI J., WU Y.: Lubricants in Pharmaceutical Solid Dosage Forms. *Lubricants*. 2014, 2(1), 21-43, ISSN 2075-4442.
- 6 MOODY G., RUBINSTEIN M.H., FITZSIMMONS R.A.: Tablet lubricants I. Theory and modes of action. *International Journal of Pharmaceutics*. 1981, 9(2), 75-80, ISSN 0378-5173.
- 7 LAKIO S., VAJNA B., FARKAS I., SALOKANGAS H., MAROSI G., YLIRUUSI J.: Challenges in Detecting Magnesium Stearate Distribution in Tablets. *AAPS PharmSciTech*. 2013, 14(1), 435-444, ISSN 1530-9932.
- 8 WANG J., WEN H., DESAI D.: Lubrication in tablet formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2010, 75(1), 1-15, ISSN 0939-6411.
- 9 VEZIN R., KHAN K.A., et al.: Adjustment of precompression force to reduce mixing-time dependence of tablet tensile strength. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1983, 35(9), 555–558. ISSN 2042-7158.

-
- 10 MITREJEV K.T., AUGSBURGER L.L.: Adhesion of tablets in a rotary tablet press. II. Effects of blending time, running time, and lubricant concentration. *DrugDevelopment and Industrial Pharmacy*. 1982, 8(2), 237–282, ISSN 1520-5762.
- 11 ALEXANDER T.A.: Patent No US 5,843,477, 1998.
- 12 GARETT M.: *The Effects of Lubrication on Pharmaceutical Granules*. Dizertačná práca. 2012. The University of Western Ontario, 138 s.
- 13 UZONDU B., LEUNG L.Y., MAO CH., YANG CH.: A mechanistic study on tablet ejection force and its sensitivity to lubrication for pharmaceutical powders. *International Journal of Pharmaceutics*. 2018, 543(1-2), 234-244, ISSN 0378-5173.
- 14 LAICH T., KISSEL T.: Investigation of lubricant dependent parameters on a reciprocating tableting press equipped with an external lubrication system. *Pharmazeutische Industrie*. 1998, 60(6), 547-554, ISSN: 0031-711X.
- 15 SUN CH.C.: Dependence of ejection force on tableting speed— A compaction simulation study. *Powder Technology*. 2015, 279, 123-126, ISSN 0032-5910.
- 16 BOLHUIS G.K., ARMSTRONG N.A.: Excipients for Direct Compaction— an Update. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2006, 11(1), 111-124, ISSN 1097-9867.
- 17 ALMAYA A., ABURUB A.: Effect of Particle Size on Compaction of Materials with Different Deformation Mechanisms with and without Lubricants. *AAPS PharmSciTech*. 2008, 9(2), 414-418, ISSN 1530-9932.
- 18 ZUURMAN K., VAN DER VOORT MAARSCHALK K., BOLHUIS G.K.: Effect of magnesium stearate on bonding and porosity expansion of tablets produced from materials with different consolidation properties. *International Journal of Pharmaceutics*. 1999, 179(1), 107-115, ISSN 0378-5173.
- 19 MEHROTRA A., LLUSA M., FAQUIH A., LEVIN M., MUZZIO F.: Influence of shear intensity and total shear on properties of blends and tablets of lactose and cellulose lubricated with magnesium stearate. *International Journal of Pharmaceutics*. 2007; 336:284–291, ISSN 0378-5173.

-
- 20 BOLHUIS G.K., DE JONG S.W., et al.: The effect of magnesium stearate admixing in different types of laboratory and industrial mixers on tablet crushing strength. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 1987, 13(9–11) 1547–1567, ISSN 1520-5762.
- 21 KATO H., KIMURA K., IZUMI S., NAKAMICHI K., DANJO K., SUNADA H.: The effect of magnesium stearate particle size on tablet properties and tableting characteristics of granules prepared with standard formulation. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2005, 15(6), 475-480, ISSN 1773-2247.
- 22 JOHANSSON M.: Granular magnesium stearate as a lubricant in tablet formulations. *International Journal of Pharmaceutics*. 1984, 21, 307-315, ISSN 0378-5173.
- 23 SABIR A., EVANS B., JAIN S.: Formulation and process optimization to eliminate picking from market image tablets. *International Journal of Pharmaceutics*. 2001, 215(1-2), 123-135, ISSN 0378-5173.
- 24 ZAKOWIECKI D., LACHMANN M., SCHAUM V., HESS T.: *Advantages of calcium phosphate based excipients in pharmaceutical formulations development*, k 18.1. 2020, <https://www.expresspharma.in/infrastructure/advantages-of-calcium-phosphate-based-excipients-in-pharmaceutical-formulations-development/>
- 25 JRS PHARMA: EMCOMPRESS®, k 23.4.2020, https://www.jrspharma.com/pharma_en/products-services/excipients/fillers/emcompress.php
- 26 AMJAD Z. (Ed.): *Calcium Phosphates in Biological and Industrial Systems*. 1998. Springer, Boston, MA, 515 s., ISBN: 978-1-4615-5517-9, KHAN M.A., REDDY I.K.: *Calcium Phosphate in Pharmaceutical Product Development*, s. 303-323.
- 27 ZAKOWIECKI D., LACHMANN M., HESS T.: *Beyond just a filler – application of calcium phosphates in direct compression formulations*. k 30.3.2020, https://www.researchgate.net/publication/332752578_Beyond_just_a_filler_-_application_of_calcium_phosphates_in_direct_compression_formulations
- 28 DOLDÁN C., SOUTO C., CONCHEIRO A., MARTÍNEZ-PACHECO R., GÓMEZ-AMOZA J.L.: Dicalcium phosphate dihydrate and anhydrous dicalcium

phosphate for direct compression: A comparative study. *International Journal of Pharmaceutics*. 1995, 124(1), 69-74, ISSN 0378-5173.

29 JRS PHARMA: *EMCOMPRESS*[®] & *ANHYDROUS EMCOMPRESS*[®], k 25.3.2020, <https://www.markanglobal.com/pharmaceutical-excipients/dibasic-calcium-phosphate/>

30 ZAKOWIECKI D., LACHMANN M., SCHAUM V., HESS T.: *Novel starter pellets based on dibasic calcium phosphate anhydrous: properties and application*, k 18.1.2020, <https://www.expresspharma.in/infrastructure/novel-starter-pellets-based-on-dibasic-calcium-phosphate-anhydrous-properties-and-application/>

31 *European Pharmacopeia 8.0*, 2016, European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare. ISBN: 978-9-999-12071-5. *Monograph: Calcium Phosphate (Tricalcii Phosphas)*.

32 *United States Pharmacopeia 38 National Formulary 33*, 2016, The United States Pharmacopeial Convention. ISBN: 978-3-769-26315-2. *Monograph: Tribasic Calcium Phosphate*.

33 ROWE C. R.; SHESKEY P. J., QUINN E. M., (Eds.): *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6th ed., 2009. London: Pharmaceutical Press and the American Pharmacist Association, 888 s., ISBN 978-0-853-69792-3. *Calcium Phosphate*, s. 99-101.

34 ZAKOWIECKI D., LACHMANN M., HESS T.: *Tribasic calcium phosphate- one compound, so many possibilities*. k 27.3.2020, <https://www.magzter.com/article/Health/Express-Pharma/Tribasic-calcium-phosphate-one-compound-so-many-possibilities>

35 SCHMIDT P.C., HERZOG R. Calcium phosphates in pharmaceutical tableting. 1. Physicopharmaceutical properties. *Pharm World and Science*. 1993, 15(3), 105-115, ISSN 1573-739X.

36 ZAKOWIECKI D., LACHMANN M., HESS T.: *A new perspective on flow enhancement in solid dosage formulation- Advantages of an unique glidant material TRI-CAFOS*[®] 200-7. k 1.4.2020, <https://issuu.com/indianexpressgroup/docs/ep16-december2018/142>, s.142-144

-
- 37 TZHAPLIDOU M., ZAICHICK V.: Calcium phosphorus ratio in rib bone of healthy humans. *Biological Trace Element Research*. 2003, 93(1-3), 63-74, ISSN 1559-0720.
- 38 ZAKOWIECKI D., LACHMANN M., HESS T.: (2019). *Eye on Excipients*. k 30.3.2020, https://www.researchgate.net/publication/333207856_Eye_on_Excipients_Tablets_Capsules_Magazine
- 39 GAD, S.C.: *Pharmaceutical Manufacturing Handbook Production and Processes*, 1st ed., 2008. John Wiley and Sons, Inc., New Jersey, 1384 s., ISBN: 978-0-470-25958-0. 6.4. *Tablet Production Systems*, s. 881-975.
- 40 YI H., PANDEYA A., KARAMCHADANI A., PURI V.M.: Critical Review on Engineering Mechanical Quality of Green Compacts using Powder Properties. *KONA Powder and Particle Journal*. 2018, 35, 32-48, ISSN 2187-5537.
- 41 NAKAMURA H., SUGINO Y., IWASAKI T., WATANO S.: Development of a Novel Tablet Machine for a Tiny Amount of Powder and Evaluation of Capping Tendency. *Chemical & pharmaceutical bulletin*. 2011, 59(12), 1518-1522, ISSN 0009-2363.
- 42 ABE H., YASUI S., KUWATA A., TAKEUCHI H.: Improving Powder Flow Properties of a Direct Compression Formulation Using a Two-Step Glidant Mixing Process, *Chemical & pharmaceutical bulletin*. 2009, 57(7), 647-652, ISSN 0009-2363.
- 43 LI Z., ZHAO L., LIN X., SHEN L., FENG Y.: Direct compaction: An update of materials, trouble-shooting, and application. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017, 529(1-2), 543-556, ISSN 0378-5173.
- 44 ALDERBORN G., NYSTRÖM C. (Eds.): *Pharmaceutical powder compaction technology*. 1st ed., 1996, Taylor & Francis Inc., 352 s., ISBN 978-1-420-08917-2, *Force – Displacement and Network measurements*, s. 77-97.
- 45 GAD, S.C.: *Pharmaceutical Manufacturing Handbook Production and Processes*, 1st ed., 2008. John Wiley and Sons, Inc., New Jersey, 1384 s., ISBN: 978-0-470-25958-0. 6.4. *Tablet Production Systems*, s. 1053-1098.

-
- 46 MURA P., VALLERI M., BALDANZI S., MENNINI N.: Characterization and evaluation of the performance of different calcium and magnesium salts as excipients for direct compression. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019, 567, ISSN 03785173.
- 47 ZHANG J., WU CH.Y., PAN X., WU CH.: On Identification of Critical Material Attributes for Compression Behaviour of Pharmaceutical Diluent Powders. *Materials*. 2017, 10(7), ISSN 1996-1944.
- 48 KOLEKTIV AUTORŮ: Český lékopis 2017, Praha, Grada Publishing, a.s., 4869 s., ISBN: 978-80-271-0500-7.
- 49 STAMM, A., C. MATHIS.: Verpressbarkeit von Festen Hilfsstoffen für Direktablettierung. *Acta Pharmaceutica Technologica*, 1976, (22, 7-16), ISSN: 0340-3157.
- 50 TANNER T., ANTIKAINEN O., POLLET A., RÄIKKÖNEN H., EHLERS H., JUPPO A., YLIRUUSI J.: Predicting tablet tensile strength with a model derived from the gravitation-based high-velocity compaction analysis data. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019, 566, 194-202, ISSN 0378-5173.
- 51 HAWARE R.V., THO I., BAUER-BRANDL A.: Evaluation of a rapid approximation method for the elastic recovery of tablets. *Powder Technology*. 2010, 202(1-3), 71-77, ISSN 0032-5910.
- 52 Milan Řehula a kolektiv: *Návody k speciálním praktickým cvičením z farmaceutické technologie*, 2014. Karolinum, Praha, 49 s., ISBN 978-80-246-2692-5.
- 53 BELOUSOV V.A.: Selection of optimum pressing pressures in tabletizing medicinal powders. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1976, 10(3), 377-383, ISSN 0091-150X.
- 54 FELL J.T., NEWTON J.M.: Determination of Tablet Strength by the Diametral-Compression Test. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1970, 59(5), 688-691, ISSN: 0022-3549.
- 55 GARG V., MALLICK S.S., GARCIA-TRINANES P., BERRY R.J.: An investigation into the flowability of fine powders used in pharmaceutical industries. *Powder Technology*. 2018, 336, 375-382, ISSN 0032-5910.

-
- 56 TO D., DAVÉ R.N.: Fluid bed film coating of fine ibuprofen particles. *Powder Technology*. 2016, 290, 102-113, ISSN 0032-5910.
- 57 ENFERAD S., PETIT J., GAIANI C., FALK V., BURGAIN J., KIESGEN DE RICHTER S., JENNY M.: Effect of particle size and formulation on powder rheology. *Particulate Science and Technology*. 1-9, ISSN 0272-6351.
- 58 AKANDE O.F., RUBINSTEIN M.H., ROWE P.H., FORD J.L.: Effect of compression speeds on the compaction properties of a 1: 1 paracetamol–microcrystalline cellulose mixture prepared by single compression and by combinations of pre-compression and main-compression. *International Journal of Pharmaceutics*. 1997, 157(2), 127-136, ISSN 0378-5173.
- 59 MOHAMMED H., BRISCOE B.J., PITT K.G.: The interrelationship between the compaction behaviour and the mechanical strength of pure pharmaceutical tablets. *Chemical Engineering Science*. 2005, 60(14), 3941-3947, ISSN 0009-2509.
- 60 GUPTA A., HAMAD M.L., TAWAKKUL M., SAYEED V.A., KHAN M.A.: Difference in the Lubrication Efficiency of Bovine and Vegetable-Derived Magnesium Stearate During Tableting. *AAPS PharmSciTech*. 2009, 10(2), 500-504, ISSN 1530-9932.
- 61 YOHANNES B., GONZALEZ M., ABEBE A., SPROCKEL O., NIKFAR F., KANG S., CUITINO A.M.: The role of fine particles on compaction and tensile strength of pharmaceutical powders. *Powder Technology*. 2015, 274, 372-378, ISSN 0032-5910.
- 62 TEJEDOR M.B., NORDGREN N., SCHULEIT M., RUTLAND M.W., MILLQVIST-FUREBY A.: Tablet mechanics depend on nano and micro scale adhesion, lubrication and structure. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015, 486(1-2), 315-323, ISSN 0378-5173.