

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE



DIPLOMOVÁ PRÁCE

Vliv podmínek mísení mikrokrytalických celulos s mazadly
na lisovací proces a pevnost tablet.

Influence of mixing conditions of microcrystalline celluloses
with lubricants on compression process and tablet strength.

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

V Hradci Králové, dne 20. 4. 2021

Eliška Kučerová

„Ráda bych poděkovala doc. PharmDr. Jitce Mužikové, Ph.D. za odborné vedení při psaní této diplomové práce, poskytnutí odborné literatury, za její věcné připomínky, ochotu pomoci, trpělivost a čas, který mi věnovala. Dále mé poděkování patří panu Ing. Tomášovi Pekárkovi, Ph.D. ze společnosti Zentiva za zhodnocení vzorků pomocí Ramanova mapování a analýzy hlavních komponent a za konzultační činnost v této oblasti experimentu. Také děkuji paní laborantce Lence Svobodové za pomoc při vypracování experimentální části. V neposlední řadě patří velké díky mé rodině, partnerovi a přátelům za psychickou podporu.“

OBSAH

1	ABSTRAKT, ABSTRACT.....	6
1.1	ABSTRAKT	6
1.2	ABSTRACT	7
2	ZADÁNÍ.....	8
3	ÚVOD.....	9
4	TEORETICKÁ ČÁST.....	10
4.1	LUBRIKAČNÍ PROCES VE VÝROBĚ TABLET	10
4.1.1	<i>Interní a externí lubrikace</i>	<i>12</i>
4.1.2	<i>Typy mazadel</i>	<i>13</i>
4.1.2.1	Stearan hořčnatý.....	16
4.1.2.2	Stearyl fumarát sodný	19
4.1.3	<i>Citlivost suchých pojiv na přídavek mazadel.....</i>	<i>21</i>
4.2	MIKROKRYSALICKÁ CELULOSA	24
4.2.1	<i>Microcel®</i>	<i>26</i>
4.2.2	<i>Silicifikovaná mikrokrysalická celulosa</i>	<i>28</i>
4.3	MÍSENÍ PRÁŠKŮ VE FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGII.....	31
4.3.1	<i>Typy uspořádání částic</i>	<i>32</i>
4.3.2	<i>Mechanismy a parametry mísení</i>	<i>33</i>
4.3.3	<i>Typy mísících zařízení.....</i>	<i>34</i>
4.3.3.1	Mísící krychle	35
4.3.3.2	Turbula mísič	36
5	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	37
5.1	POUŽITÉ SUROVINY.....	37
5.2	POUŽITÉ PŘÍSTROJE A ZAŘÍZENÍ	38

5.3	POSTUP PRÁCE	40
5.3.1	<i>Příprava tabletovin</i>	40
5.3.2	<i>Lisování tablet a energetické hodnocení lisovacího procesu</i>	40
5.3.3	<i>Měření destrukční síly a výpočet pevnosti tablet v tahu</i>	43
5.3.4	<i>Výpočet hodnot LSR</i>	43
5.3.5	<i>Ramanovo mapování a analýza hlavních komponent</i>	44
5.3.6	<i>Statistické zpracování výsledků</i>	44
6	VÝSLEDKY	45
6.1	VYSVĚTLIVKY A ZKRATKY FORMULACÍ	45
6.1.1	<i>Vysvětlivky</i>	45
6.1.2	<i>Zkratky formulací</i>	46
6.2	TABULKY	47
6.2.1	<i>Energetické hodnocení lisovacího procesu</i>	47
6.2.2	<i>Pevnost tablet v tahu</i>	49
6.2.3	<i>Hodnoty LSR</i>	62
6.3	GRAFY	63
6.4	OBRÁZKY.....	74
7	DISKUZE	78
7.1	HODNOCENÍ ENERGETICKÉHO PROFILU LISOVACÍHO PROCESU.....	78
7.2	HODNOCENÍ PEVNOSTI TABLET A CITLIVOSTI NA PŘÍDAVEK MAZADEL	81
7.3	HODNOCENÍ DISTRIBUCE MAZADLA RAMANOVÝM MAPOVÁNÍM	82
8	ZÁVĚR	84
9	LITERATURA	85

1 ABSTRAKT, ABSTRACT

1.1 Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutická technologie

Student: Eliška Kučerová

Školitel: doc. PharmDr. Jitka Mužiková, Ph.D.

Název diplomové práce: Vliv podmínek mísení mikrokystalických celulos s mazadly na lisovací proces a pevnost tablet.

Tato práce se zabývá hodnocením vlivu typu mísícího zařízení a doby mísení tří typů mikrokystalických celulos (MCC) s přídatkem mazadel na lisovatelnost a pevnost tablet v tahu. Jako suchá pojiva jsou použity Microcel[®] MC 102, MC 200 a Prosolv[®] SMCC 90. Použitými mazadly jsou stearan hořečnatý a stearyl fumarát sodný v 1% koncentraci. K mísení tabletovin jsou využity dva typy mísících zařízení, mísící krychle a 3D Turbula mísič. Doba mísení je 2 nebo 4 minuty. Všechny tablety jsou lisovány lisovací silou 5 kN na materiállovém testovacím zařízení T1-FRO 50 Zwick/Roell. Lisovatelnost je hodnocena pomocí energetického profilu lisovacího procesu, citlivost na přídatkem mazadel pomocí hodnot LSR („Lubricant sensitivity ratio“).

Celková energie lisování u všech MCC klesá s přídatkem obou typů mazadel a s rostoucí dobou mísení, více v případě mísení v krychli. Nejvyšší hodnoty celkové energie lisování a jejich nejmenší pokles vlivem přídatku mazadla vykazují formulace s Prosolvem[®] SMCC 90. Vyšší citlivost na přídatkem mazadla, tedy pokles pevnosti tablet vlivem mazadla, se u všech MCC projevuje při mísení v mísící krychli. Pevnost se také snižuje s delší dobou mísení a více vlivem přídatku stearanu hořečnatého. Nejnížší citlivost na přídatkem mazadel vyazuje Prosolv[®] SMCC 90, nejvyšší pak Microcel[®] MC 200.

1.2 Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department: Pharmaceutical Technology

Student: Eliška Kučerová

Consultant: Assoc. Prof. PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.

Title of the Diploma Thesis: Influence of mixing conditions of microcrystalline celluloses with lubricants on compression process and tablet strength.

This work evaluates the influence of a type of mixing device and mixing time of three types of microcrystalline celluloses (MCC) with lubricants on compression process and tablet strength. Microcel[®] MC 102, MC 200 and Prosolv[®] SMCC 90 are used as dry binders. Magnesium stearate and sodium stearyl fumarate at 1% concentration are used as lubricants. Two types of mixing devices are used to mix powders, a mixing cube and a 3D Turbula mixer. Mixing time is 2 or 4 minutes. All tablets are compressed by compression force of 5 kN on the Zwick / Roell T1-FRO 50 material tester. The compressibility is evaluated by the energy profile of compression process, sensitivity to the addition of lubricants is characterized by lubricant sensitivity ratio values (LSR).

The total energy of compression of all MCC decreases with the addition of both types of lubricants and with longer mixing time, more in the case of mixing in the cube. The highest values of the total energy of compression and at the same time their smallest decrease due to the addition of lubricant show formulations with Prosolv[®] SMCC 90. Greater decrease in tablet strength is seen in all MCC at the mixing in the cube. Longer mixing time and the use of magnesium stearate also lead to greater decrease in tablet strength. Prosolv[®] SMCC 90 shows the lowest lubricant sensitivity, Microcel[®] MC 200 shows the highest.

2 ZADÁNÍ

Cílem diplomové práce je studium vlivu podmínek mísení tří typů mikrokrystalických celulos s mazadly na parametry lisovacího procesu. Dále je hodnocena citlivost suchých pojiv na přídavek mazadel prostřednictvím testování pevnosti tablet v tahu a výpočtu hodnot LSR („Lubricant sensitivity ratio“). V experimentu je porovnáváno použití dvou mísících zařízení, mísící krychle a 3D Turbuly. Testované mikrokrystalické celulosy jsou Microcel[®] MC 102, Microcel[®] MC 200 a silicifikovaná mikrokrystalická celuloza Prosolv[®] SMCC 90. Použitá mazadla jsou stearan hořečnatý a stearyl fumarát sodný v 1% koncentraci. Všechny testované parametry jsou hodnoceny při stejné frekvenci mísení 34 otáček, respektive kmitů/min, ale ve dvou různých časech mísení, a to 2 a 4 minuty.

3 ÚVOD

Tablety jsou nejčastěji používaná léková forma. Je to především díky jejich cenové výhodnosti, dávkové přesnosti, dobré stabilitě a pohodlné aplikaci ze strany pacienta. Tablety řadíme mezi pevné lékové formy, při výrobě kterých hraje důležitou roli proces lubrikace neboli mazání, sloužící především ke snížení tření při lisování a zamezení lepení tabletoviny na části lisu. Lubrikace čili přídavek mazadla ale bohužel často vede k nepříznivým vlivům na určité vlastnosti tablet, kterými jsou např. snížení mechanické pevnosti, vliv na dobu rozpadu a rychlost uvolňování léčiva z tablet. Proto jsou volba lubrikantu, jeho optimální koncentrace ve formulaci tablet i jeho způsob včlenění do tabletovací směsi kritickými parametry z důvodu adekvátního snížení tření při minimálním negativním dopadu na ostatní vlastnosti tablet.^{1,2} V tabletovinách určených pro přímé lisování bývá častým problémem projev citlivosti suchého pojiva na přídavek mazadla, jehož vlivem dochází ke snížení pevnosti tablet. Tato citlivost je ovlivněna především typem suchého pojiva, typem mazadla a nastavenými podmínkami mísícího procesu. Podmínky mísení, tedy výběr vhodného mísícího zařízení, doba a rychlost mísení, jsou významnými parametry, jejichž správné nastavení může snížit nežádoucí vliv mazadla na pevnost tablet.³

V této práci je hodnocen vliv typu mísícího zařízení, doby mísení a typu mazadla na lisovací proces a pevnost tablet ze tří typů mikrokrystalických celulos.

4 TEORETICKÁ ČÁST

4.1 Lubrikační proces ve výrobě tablet

Pro částicovou pevnou látku, která má být zpracována do formy tablety, je potřeba, aby splňovala tři základní kritéria. Prvním z nich jsou dobré tokové vlastnosti, které jsou třeba ke správnému naplnění matrice. Druhým důležitým parametrem je, aby se k sobě částice při stlačení dostatečně vázaly a při následném odstranění síly si zachovaly koherentní strukturu. Také musí být tableta snadno vytlačitelná z matrice, aniž by došlo k poškození lisu nebo samotné tablety. Jen velmi málo látek však má všechny tyto tři vlastnosti. Proto je téměř vždy nutná modifikace fyzikálním procesem (např. granulací) nebo přidáním dalších pomocných látek.^{4,5}

Pro lubrikaci se využívá látek, které pomáhají snižovat tření, jež vzniká během lisovacího procesu. Tření je síla, která zabraňuje klouzání jednoho pevného povrchu po druhém. Je způsobena přitažlivými silami mezi kontaktními oblastmi povrchů, které jsou vždy mikroskopicky nepravidelné. Třecí síla závisí na síle, která přitlačuje oba povrchy k sobě. Vyšší lisovací síla vede ke zvýšenému přenosu síly na stěnu matrice, a tím dojde i ke zvýšení tření. Účelem mazadla je tedy snížit tření mezi tabletou a stěnou matrice, čehož je dosaženo vytvořením filmu mazadla během mísení. Film mazadla slouží k oddělení dvou kluzných povrchů.^{4,5}

Mazadla se též využívají k usnadnění vysunutí tablety z matrice po vylisování. Můžeme zmínit jejich antiadhezivní účinek, který spočívá v zabránění lepení povrchu tablety na stěny matrice a plochy lisovacích trnů. Také brání adhezi mezi jednotlivými částicemi navzájem. V neposlední řadě mohou mít mazadla i funkci klouzadel, kdy ulehčují naplnění matrice zlepšením tokových vlastností tabletoviny, čímž se docílí i zlepšené hmotnostní a obsahové stejnoměrnosti tablet.^{4,6}

Vlastnosti ideálního mazadla

Při výběru mazadla je třeba dbát na to, jaké vlastnosti by ideální mazadlo mělo mít. Mazadlo musí být v první řadě schválené pro užití v medicíně, netoxické a kompatibilní s účinnou látkou a dalšími pomocnými látkami obsaženými v tabletovině. Také by mělo být chemicky inertní a účinné již při nízkých koncentracích, aby jeho přidáním nebyl

výrazně zvýšen objem tablety. Ideálně by se mělo jednat o látku bílé barvy, bez chuti a zápachu, která je cenově snadno dostupná. Neměly by být patrné velké rozdíly ve vlastnostech látky mezi jednotlivými šaržemi.^{4,5}

Vliv koncentrace mazadla

Mazadlo je pomocná látka, která se do tabletoviny přidává v nízké koncentraci. Výběr mazadla a jeho množství v tabletovině ovlivňuje nejen lisovatelnost, ale i mechanické vlastnosti tablet a biologickou dostupnost léčiva. Pokud je v tabletovině příliš nízká koncentrace lubrikantu, dochází ke zmiňovanému lepení na matrici.^{1,5} Málo promazané formulace též vedou k vyšší vytlačovací síle, která následně může způsobit zlomení nebo odštípnutí části tablety, tedy znehodnocení produktu, a může dojít i ke zkrácení životnosti používaných strojů. Je-li naopak koncentrace mazadla příliš vysoká, můžeme se setkat s razantním snížením mechanické pevnosti tablet, zvýšením křehkosti nebo prodloužením doby rozpadu tablet.² Méně pevné tablety se tvoří proto, že se kolem částic tvoří film mazadla, mění se tím charakter povrchu částic a jsou ovlivněny vazebné síly mezi nimi. Kvůli vytvořenému filmu mazadla hydrofóbního charakteru též může dojít k zabránění průniku kapaliny do tablety, a tím se může zpomalit rozpad tablety a uvolnění léčiva. Tyto účinky jsou zmírněny, pokud se složky tabletoviny mísí nejdříve bez přídavku mazadla, to je přidáno až později na co nejkratší dobu mísení (0,5–5 minut). Na dobu mísení jsou zpravidla citlivější mazadla s velkým povrchem.^{1,4,5}

Z důvodu důležitosti lubrikantu ve formulaci tablet není překvapující, že bylo postupem času vyvinuto značné úsilí při navrhování metod, pomocí kterých lze hodnotit aktivitu lubrikantu a lze porovnávat účinnost jednotlivých mazadel mezi sebou. Bylo prováděno, testováno a vyhodnocováno hned několik metod, založených například na měření sil aplikovaných tabletovacím lisem během lisování tablet. Metody spočívají v porovnávání změn sil na horním a dolním lisovacím trnu v závislosti na čase.⁴

Vybrat správný typ a množství mazadla pro dosažení optimálních lubrikačních výsledků není lehký úkol. Je třeba zmínit, že ejekční síla, tedy síla potřebná k vytlačení tablety z matrice po vylisování, má tendenci být vyšší při vyšší tabletovací rychlosti. Rozhodování o správném množství mazadla by tedy mělo být provedeno s ohledem na účinnost mazání při vysoké tabletovací rychlosti spojené s komerční výrobou tablet. Profil vysouvání tablety se též může významně lišit pro různé materiály. A jak již bylo

zmíněno, začlenění mazadla do tabletoviny může způsobit hned několik nežádoucích účinků. V dnešní době mnohdy probíhá výběr typu a množství mazadla empiricky v závislosti na osobních zkušenostech a preferencích daného výrobce či instituce. Je ovšem vhodnější se rozhodovat na základě systematického hodnocení a studií s prokazatelnými výsledky.²

4.1.1 Interní a externí lubrikace

K úspěšné průmyslové výrobě tablet je potřeba, aby ejekční síla nebyla příliš vysoká. Vysoká ejekční síla totiž svědčí o silném tření na rozhraní tableta-matrice, které může tabletu poškodit a snížit její životnost. Přímou do tabletoviny se tedy v běžné praxi přidává nízké procento mazadla, tento proces se nazývá interní lubrikace neboli vnitřní mazání.⁷ Přidání mazadla do tabletoviny bývá posledním krokem před lisováním tablet. Mazadlo se obvykle přimísí do směsi obsahující všechny ostatní složky v granulované nebo práškové formě. Výběr lubrikantu spolu s volbou typu mísícího zařízení a způsobu mísení se navzájem ovlivňují a společně mají vliv na celkový proces mazání, mísení, lisování a vlastnosti vylisovaných tablet.⁵ Metoda vnitřního mazání pomáhá předejít hromadění a ulpívání prášku na stěnách matrice a jeho lepení. Lepení snižuje kvalitu výsledných tablet, protože dochází ke kolísání jejich hmotnosti a nepřesné dávce léčivé látky.⁷

Vnitřní mazání za použití stearanu hořečnatého jako mazadla je ale spojováno s negativními vlivy (snížená pevnost tablet v tahu, vliv na dobu rozpadu a uvolňování léčivé látky). Využitím druhé metody mazání, metody vnějšího mazání (externí lubrikace), můžeme docílit minimalizace těchto nežádoucích účinků. Externí lubrikace se od interní lubrikace liší tím, že se mazadlo nemísí dohromady s ostatními složkami tabletoviny, ale je mazán pouze spodní trn a matrice lisu. Tento typ mazání lze použít, když jsou vlastnosti tablet velmi citlivé na přídavek mazadla.⁵

Yamamura et al.⁸ ve své studii zkoumali výhody metody vnějšího mazání pro výrobu tablet. Vnější mazání bylo aplikováno při tabletování v rotačním tabletovacím lisu za použití stearanu hořečnatého jako mazadla. Výsledné tablety byly porovnány s tabletami vyrobenými konvenční metodou vnitřního mazání, kdy bylo mazadlo přimíseno přímo do tabletoviny. Jako účinná látka byl použitý eprazinon hydrochlorid. Při vnějším mazání bylo množství použitého mazadla, které je potřebné k účinnému

zabránění lepení, pouze 1/13 množství mazadla použitého při vnitřním mazání. Oproti vnitřnímu mazání při vnějším mazání byla patrná vyšší pevnost tablet a nebyla prodloužená doba jejich rozpadu.

De Backere et al.⁹ ve své studii došli k obdobným závěrům. Parametry externí lubrikace měly ve studii významný vliv na snížení ejekčních sil, aniž by došlo k negativním vlivům na pevnost a dobu rozpadu tablet. Pro dosažení stejných nebo nižších ejekčních sil byla použita nižší koncentrace stearanu hořečnatého ve srovnání s metodou interní lubrikace.

4.1.2 Typy mazadel

Mazadla lze dělit buď podle rozpustnosti ve vodě na hydrofilní a hydrofóbní nebo je můžeme řadit do skupin dle jejich chemické povahy a struktury. Mazadla ve vodě nerozpustná (např. stearany, vosky, mastek) patří mezi vůbec neúčinnější mazadla. Pokud užití oblíbeného stearanu hořečnatého nebo kyseliny stearové z nějakého důvodu nevyhovuje, jsou používána mazadla z jiných skupin. Mazadla hydrofóbní povahy ale mohou mít negativní vliv na již zmiňované vlastnosti tablet (snížená mechanická pevnost, prodloužená doba rozpadu a uvolňování léčivé látky).^{4,5} Ve vodě rozpustná mazadla (např. octan sodný, chlorid sodný, benzoan sodný, makrogoly, laurylsíran hořečnatý) jsou všeobecně méně účinná a užívají se, pokud je požadováno, aby se tableta následně rozpustila na čirý roztok.⁴ V tab. 1 jsou mazadla přehledně rozdělena podle chemických skupin.

Tab. 1: Přehled používaných mazadel rozdělených podle chemických skupin (upraveno dle⁴)

chemická skupina	název látky	koncentrace v tabletovině [%]	rozpustnost ve vodě
kovové soli mastných kyselin	laurylsíran hořečnatý	1–3	v teplé vodě rozpustný
	laurylsíran sodný	1–2	rozpustný
	stearan hlinitý	–	–
	stearan hořečnatý	0,25–5	nerozpustný
	stearan vápenatý	0,5–1	nerozpustný
	stearan zinečnatý	0,5–1,5	nerozpustný
	stearyl fumarát sodný	0,5–2	v teplé vodě rozpustný, ve studené mírně

Pokračování tab. 1:

estery mastných kyselin	glycerol-dibehenát	0,5–3	nerozpustný
	glycerol-dibehenát a polyethylenglykol dibehenát	0,5–3	nerozpustný
	glycerol monostearát	–	–
	glycerol palmitostearát	1–3	nerozpustný
	glycerol trimyristát	–	–
	glycerol tristearát	–	–
mastné alkoholy a kyseliny	cetylalkohol	–	–
	kyselina palmitová	–	–
	kyselina stearová	1–3	nerozpustný
	stearylalkohol	–	–
oleje	minerální olej	–	–
	ricinový olej hydrogenovaný	0,1–2	nerozpustný
	rostlinný olej hydrogenovaný	1–6	nerozpustný
ostatní	benzoát sodný	5	rozpustný
	kyselina fumarová	5	rozpustný
	mastek	1–10	nerozpustný
	polyethylenglykoly 4000 a 6000 (=makrogoly)	2–5	rozpustný
	polytetrafluorethylen	–	–
	škrob	3–10	–

Kovové soli mastných kyselin

Jednou z hlavních skupin mazadel jsou kovové soli mastných kyselin. Sem patří nejpoužívanější stearan hořečnatý, dále stearan vápenatý, hlinitý a další zástupci. Stearanu hořečnatému a stearylfumarátu sodnému jsou níže věnovány samostatné podkapitoly 4.1.2.1. a 4.1.2.2.⁴

Laurylsíran hořečnatý a laurylsíran sodný jsou povrchově aktivní látky, které se dají využít jako ve vodě rozpustná tabletová mazadla. Vlivem jejich použití dochází ke snížení negativních vlivů spojených s hydrofobními mazadly. Dun et al.¹⁰ ve výsledcích své studie popisují, že laurylsíran sodný, aplikovaný v adekvátním množství, dosáhl účinnosti mazání srovnatelné s účinností mazání stearanu hořečnatého bez zhoršení tabletovatelnosti. Tablety celecoxibu obsahující laurylsíran sodný vykazovaly zlepšené

uvolňování léčivé látky in vitro ve srovnání s tabletami obsahujícími stearan hořečnatý. Zlepšení disoluce bylo přičítáno vlivu lepšího smáčení částic právě díky přítomnosti laurylsíranu sodného.

Estery mastných kyselin

Do skupiny esterů mastných kyselin řadíme estery glyceridů a estery cukrů. Jedná se o kategorii mazadel nerozpustných ve vodě. Glycerol-dibehenát je jednou z nejčastěji využívaných látek z této skupiny.^{1,4}

Mastné alkoholy a kyseliny

Mastné kyseliny jsou všeobecně účinnějšími mazadly než odpovídající alkoholy. Alkoholy jsou zase lepší než odpovídající uhlovodíky. Mezi mastnými kyselinami s obsahem uhlíkových atomů C10 až C24, alkoholy s obsahem uhlíkových atomů C12 až C22 a uhlovodíky s obsahem uhlíkových atomů C16 až C22, se účinnost mazání zvyšuje tím, jak se zvyšuje délka molekulárního uhlíkového řetězce. To ovšem platí jen do určité míry. Příkladem může být kyselina stearová (C18), nejčastěji používané mazadlo z této skupiny, která poskytuje lepší lubrikaci než odpovídající sloučeniny s kratším uhlíkovým řetězcem, např. kyselina dekanová (C10) a dodekanová (C12). Stejně tak poskytuje lepší lubrikaci než kyseliny s delšími uhlíkovými řetězci jako je kyselina eikosanová (C20), dokosanová (C22) a tetrakosanová (C24). Podobně oktadekanol (C18) poskytuje účinnější mazací účinek než alkoholy s delšími nebo kratšími uhlíkovými řetězci. Mazací účinek oktadekanolu však klesá, když je prodloužena doba lisování tablety. Uvádí se, že nižší teplota tání materiálů v této kategorii je důvodem jejich nižší mazací účinnosti ve srovnání se stearany kovů.^{5,11}

Oleje

Ač většina používaných mazadel působí stykovým mechanismem mazání, oleje působí mechanismem hydromechanickým (kapalinovým). Při výrobě tablet se ale s jejich užitím setkáme jen zřídka, jelikož mohou způsobit vznik mastných skvrn na povrchu tablet.⁴

Ostatní

Pokud stearan hořečnatý z chemického hlediska není vhodný k použití v tabletové formulaci, může být nahrazen například polyethylenglykoly, nebo lubrikační směsí s mastkem. Mastek je jedna z mála anorganických látek, kterou lze použít jako lubrikant. Jedná se o hydratovaný křemičitan hořečnatý, někdy obsahuje i malé množství křemičitanu hlinitého. Střední velikost částic a specifický povrch jsou faktory, které hrají důležitou roli v efektivitě jeho lubrikačních schopností. V minulosti byl využíván více, než v současné době.⁴

Jen málo zástupců z tab. 1 je rozpustných ve vodě. Většina z nich je odvozená od mastných kyselin a alkoholů, které jsou hydrofobního charakteru, a tudíž je při jejich užití penetrace vodných roztoků dovnitř tablety snížena. Mazadla, která nejsou uhlovodíkového původu (např. mastek), nezabraňují průniku vody, nicméně jsou ve vodě nerozpustná. U tablet, které jsou určeny k polykání nebo žvýkání, lze tyto problémy obejít například použitím rozvolňovačů nebo smáčedla, čímž se může alespoň do určité míry působit proti účinku vodoodpudivého lubrikantu. Pokud je však tableta navržena k rozpuštění ve vodě před použitím, pak nedostatek ve vodě rozpustného lubrikantu představuje značný problém. Pevné polyethylenglykoly s vysokou molekulovou hmotností jsou rozpustné ve vodě a bývají užívány jako lubrikanty v tabletových formulacích, ač nejsou tolik účinné jako stearan hořečnatý. Laurylsírany sodné a hořečnaté jsou sice také rozpustné ve vodě, ale pro účinné mazání je zapotřebí jejich relativně vysoká koncentrace. Není pochyb o tom, že je stále zapotřebí objevit účinné ve vodě rozpustné mazadlo, které splňuje většinu výše uvedených kritérií.⁴

4.1.2.1 Stearan hořečnatý

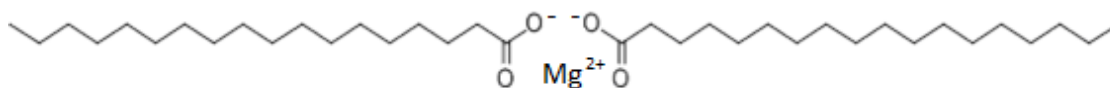
Sumární vzorec: $C_{36}H_{70}MgO_4$

Molekulová hmotnost: 591,24

Specifický povrch: 1,6–14,8 m²/g

Hustota: 1,092 g/cm³

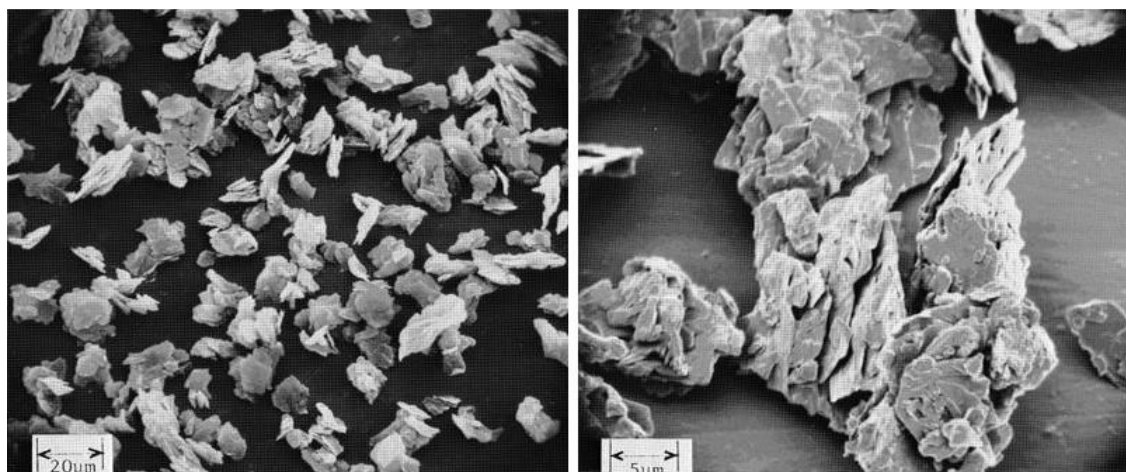
CAS: 557-04-0



Obr. 1: *Strukturní vzorec stearanu hořečnatého*¹²

Stearan hořečnatý (obr. 1) je druh aniontové povrchově aktivní látky typu soli mastné kyseliny, která je nerozpustná v alkoholu a vodě, ale může být rozpustná v horkých alifatických uhlovodících, horkém arénu a horkém tuku.¹² Stearan hořečnatý není čistá sloučenina, ale skládá se ze směsi hořečnatých solí řady mastných kyselin, nasycených i nenasycených. V Českém lékopisu 2017 je stearan hořečnatý popisován jako směs hořečnatých solí tuhých mastných kyselin rostlinného nebo živočišného původu obsahující především magnesium-distearát a magnesium-dipalmitát v proměnlivých množstvích.¹³ Přestože je název látky stearan hořečnatý, mohou hořečnaté soli jiné než stearové tvořit až 60 % celkové hmotnosti látky. Proto není překvapivé, že taková látka může prokazovat značnou variabilitu ve svých chemických, fyzikálních a mimo jiné i lubrikačních vlastnostech.⁴

Vzhledově se jedná o velmi jemný světle bílý prášek. Na obr. 2 je ukázka jeho vzhledu pod mikroskopem při různém zvětšení. Stearan hořečnatý má nízkou objemovou hmotnost a slabý charakteristický zápach kyseliny stearové. Prášek je hydrofobní, mastný na dotek a snadno přilne k pokožce. Jedná se o stabilní látku, která by se měla uchovávat v suchu a chladu, ideálně ve vzduchotěsných obalech.^{12,14}



Obr. 2: *Stearan hořečnatý pod mikroskopem*

*(zvětšení 600x vlevo, 2400x vpravo)*¹⁴

Kyselina stearová z potravinářské ropy je klíčovou surovinou pro výrobu stearanu hořečnatého. Ropa je nejdříve hydrogenována a následně dochází k rozdělení na mastné kyseliny a glycerin. Mastné kyseliny a glycerin se oddělují destilací. Poté za použití hydroxidu sodného dojde ke zmydelnění mastné kyseliny na rozpustnou formu sodné soli a nakonec se přidává roztok síranu hořečnatého k vysrážení stearanu hořečnatého.⁵

Se steanem hořečnatým se pracuje jak v potravinářství, tak i v kosmetickém a farmaceutickém průmyslu. V potravinářském průmyslu je již po mnoho desetiletí široce používán jako emulgátor, stabilizátor, pojivo a zahušťovadlo, případně jako prostředek proti spékání, mazací či odpěňovací prostředek. Je přítomen v mnoha doplňcích stravy, cukrovinkách, žvýkačkách, koření a přísadách do pečení. V kosmetickém odvětví se může využívat například při výrobě krémů. Ve farmacii se primárně používá jako pomocná látka při výrobě tablet, tobolek a prášků. Hlavním důvodem pro jeho dobré mazací vlastnosti je jeho hydrofobní povaha a schopnost snižovat tření. Zabraňuje lepení a ulpívání tabletoviny na lisu a jeho přídavek vede ke zlepšení tokových vlastností. Jako mazadlo při výrobě tablet se využívá zpravidla v koncentracích od 0,25 % do 5 %. Je inkompatibilní se silnými kyselinami, zásadami a solemi železa a také jej nelze použít v produktech obsahujících kyselinu acetylsalicylovou, některé alkaloidy a vitamíny. Při perorálním podání je obecně považován za netoxický a bezpečný, nicméně jeho nadměrný příjem může vyvolat podráždění sliznice trávicího traktu nebo mít projímavý účinek.^{12,14}

Stearan hořečnatý je zcela jistě nejpoužívanějším tabletovým mazadlem. Je velmi účinný již v nízkých koncentracích a je součástí velkého množství tabletových formulací. Díky své popularitě je stearan hořečnatý předmětem mnoha výzkumů a stal se jakýmsi měřítkem v hodnocení dalších lubrikačních látek. Stearan hořečnatý ale svými vlastnostmi nepředstavuje ideální mazadlo a slouží jako příklad k poukázání na nevýhody kovových solí mastných kyselin používaných k lubrikaci. Mezi největší zápory při jeho užití radíme sníženou stlačitelnost, smáčivost, sníženou pevnost vylisovaných tablet, prodlouženou dobu rozpadu tablet a pomalejší uvolňování účinné látky kvůli vytvořenému hydrofóbnímu filmu mazadla na povrchu částic suchého pojiva.⁴

Velikost částic a specifický povrch stearanu hořečnatého patří mezi klíčové faktory ovlivňující jeho lubrikační účinnost. V praxi se jako měřítko charakteristik mazadla častěji používá velikost částic než specifický povrch. Je to hlavně kvůli skutečnosti,

že měření velikosti částic práškového materiálu je rychlejší a jednodušší. Frattini a Simioni¹⁵ ve své studii připravovali tablety pyrazinamidu metodou přímého lisování a porovnávali vlivy přídavku stearanu hořečnatého ze tří různých šarží. Šarže se navzájem lišily morfologií, měrným povrchem, objemovou hmotností a velikostí částic. Přestože byla použita stejná množství stearanu, vznikly tablety, které se navzájem lišily pevností, rozpadem a uvolňováním léčivé látky. Logickým závěrem tedy bylo, že ke stanovování účinnosti stearanu hořečnatého by nemělo být používáno jeho množství, ale právě jeho specifický povrch, protože rozdíly mezi jeho šaržemi lze do značné míry vysvětlit rozdíly ve specifickém povrchu. Když byl stearan hořečnatý použitý v takovém množství, aby bylo dosaženo ekvivalentních mazacích oblastí, byly vlastnosti vyrobených tablet téměř identické. Je pravděpodobné, že napříč různými výrobci se bude vyskytovat určitá variabilita ve vlastnostech dodávaného stearanu hořečnatého, nicméně variabilita materiálu mezi několika šaržemi od stejného výrobce by neměla představovat velký problém.^{5,15,16}

4.1.2.2 Stearylfumarát sodný

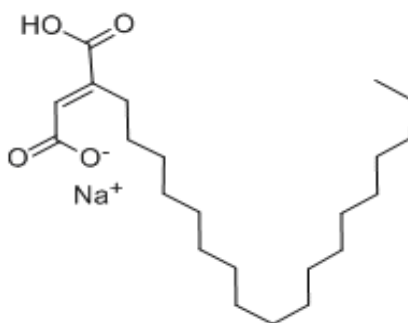
Sumární vzorec: C₂₂H₃₉NaO₄

Molekulová hmotnost: 390,5

Specifický povrch: 1,2–2,0 m²/g

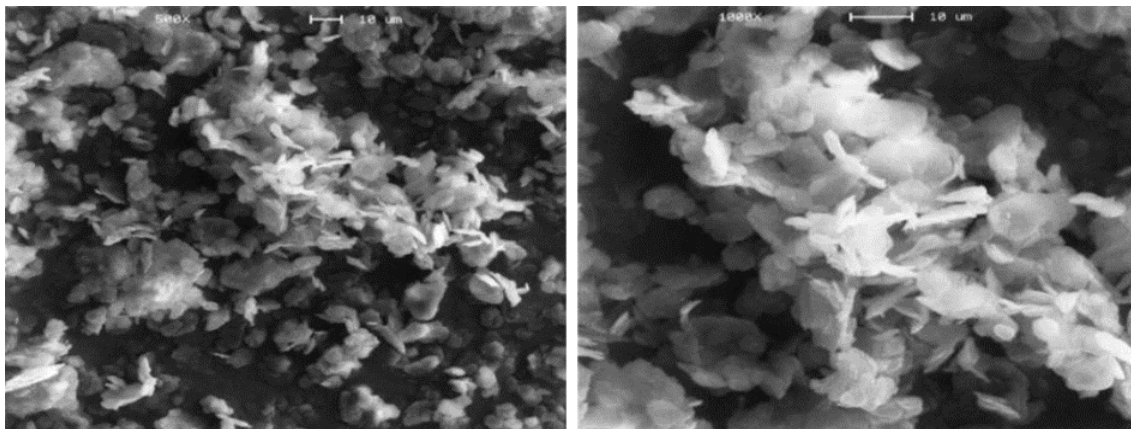
Hustota: 1,107 g/cm³

CAS: 4070-80-8



Obr. 3: *Strukturní vzorec stearylfumarátu sodného*¹⁷

Stearyl fumarát sodný je jemný bílý prášek, který může obsahovat shluky plochých, kruhovitých částic. Na obr. 3 je zobrazen strukturní vzorec stearyl fumarátu sodného a na obr. 4 je ukázka vzhledu této látky pod mikroskopem.¹⁸ Stearyl fumarát sodný je prakticky nerozpustný ve studené vodě, málo rozpustný v methanolu, prakticky nerozpustný v acetonu a bezvodém ethanolu.¹⁷



Obr. 4: Stearyl fumarát sodný pod mikroskopem

(zvětšení 300x vlevo, 1000x vpravo)¹⁸

Stejně jako stearan hořečnatý by se i stearyl fumarát sodný měl uchovávat v suchu a chladu v dobře uzavřené nádobě. Vydrží stabilní po dobu až tří let, pokud je uchovávaný v nádobě z jantarového skla, opatřené šroubovacím uzávěrem z polyethylenu.¹⁸

Ve farmacii je využíván především jako mazadlo v tabletových formulacích, jeho koncentrace se může pohybovat od 0,5 % do 2 % celkového obsahu tablety. Mimo jiné se využívá i v potravinářství jako stabilizátor a může fungovat také jako prostředek k bělení. Všeobecně je stearyl fumarát sodný považován za netoxický a nedráždivý. Uvádí se, že je inkompatibilní s chlorhexidin-acetátem.^{17,18}

Paul a Sun² v komplexním hodnocení v rámci své studie popisují, že v případě přidavku stejné koncentrace stearyl fumarátu sodného a stearanu hořečnatého jsou slabší mazací účinky ve smyslu menšího snížení tření sledovány u stearyl fumarátu sodného. Výsledky studie ale naznačují, že i přesto by stearyl fumarát sodný mohl být vhodnější volbou vzhledem k tomu, že vykazuje menší negativní vliv na lisovatelnost, pevnost, rozpad a oděr tablet.

4.1.3 Citlivost suchých pojiv na přídavek mazadel

Suchá pojiva jsou základní pomocné látky pro přímé lisování tablet. Plní funkci pojiva a plniva zároveň a z toho důvodu se můžeme v odborné anglické literatuře setkat s pojmem „fillers-binders“. Výběr správného suchého pojiva do tabletové formulace je naprosto zásadním krokem, jelikož tato pomocná látka bývá v tabletovině v nadbytku, takže její vliv na finální vlastnosti tablet je významný.^{6,19}

Vlastnosti suchého pojiva

Suchá pojiva by měla vykazovat fyzikální inertnost, dobrou stabilitu, kompatibilitu s léčivými a pomocnými látkami a co nejlepší mísící vlastnosti a lisovatelnost, aby byly získány kvalitní a pevné výlisky. Dále by také měla mít dobrou sypnost, díky které je zajištěna hmotnostní a obsahová stejnoměrnost tablet. V neposlední řadě je důležitým faktorem i nízká citlivost na přídavek mazadel. Citlivost vůči mazadlům je výrazně patrná u suchých pojiv s mechanismem lisování plastickou deformací (např. u MCC). V důsledku vysoké citlivosti k mazadlům dochází ke snižování pevnosti tablet, neboť se okolo částic suchého pojiva tvoří film mazadla. Právě kvůli tomu je výhodné přidávat mazadlo do tabletoviny až nakonec a mísit co nejkratší možnou dobu. Citlivost na přídavek mazadel nevykazují suchá pojiva s mechanismem lisování fragmentací částic (např. vápenaté fosforečnany). V tomto případě totiž drcením vznikají nové mezipovrchy, které filmem mazadla nejsou obaleny. Lubrikační citlivost lze snížit i použitím pomocné látky, která kompetitivně inhibuje vazebná místa pro mazadlo. Můžeme uvést například koloidní oxid křemičitý.^{6,19} Ten je přímo vázán ve směsném suchém pojivu silicifikované mikrokrystalické celulóze (SMCC). Do směsného produktu je také výhodné spojit suché pojivo, které se pod tlakem deformuje plasticky (celulosa) se suchým pojivem, u kterého dochází k drcení částic, tedy fragmentaci (laktosa). Laktosa, jakožto křehká látka, snižuje citlivost tabletoviny vůči přídavku mazadla a také snižuje elasticitu. Vytváří se tedy pevnější výlisky.^{20,21}

Kupříkladu stearan hořečnatý během mísícího procesu tvoří film na výchozích částicích suchého pojiva a tento film interferuje s vazebnými vlastnostmi těchto částic, protože působí jako fyzikální bariéra. Delší doba mísení s mazadlem následně způsobuje snížení drtící síly a pevnosti tablet v tahu. Vliv stearanu hořečnatého je ale závislý na použitém suchém pojivu a jeho vlastnostech. Velké snížení drtící síly se zvýšením doby mísení

s mazadlem je možno zaznamenat právě u zmiňované MCC. Je všeobecně známo, že stearan hořčnatý použitý jako mazadlo, má větší negativní vliv na pevnost tablet u plasticky se deformujících materiálů než u těch křehkých, u kterých při působení tlaku dochází k fragmentaci částic a k narušení filmu mazadla.⁶

Citlivost látky k mazadlu můžeme zhodnotit pomocí LSR („Lubricant sensitivity ratio“). Vypočítá se podle vzorce (1)^{6,22}:

$$LSR = \frac{CSu - CSl}{CSu} \quad (1)$$

CSu vyjadřuje pevnost tablet bez přídavku mazadla a CSl pevnost tablet s mazadlem. Čím blíže je hodnota LSR číslu 1, tím je citlivost látky vůči mazadlu větší a pevnost tablety pak nižší. Hodnota LSR je tedy používána pro kvantitativní vyjádření míry citlivosti k mazadlu. Předpokladem pro vytvoření filmu mazadla na částicích je rozmístění částic mazadla mezi jednotlivé částice suchého pojiva během procesu mísení. Velikost částic suchého pojiva má vliv na rychlost tvorby filmu. Kromě toho mají vliv na rychlost tvorby filmu i tokové vlastnosti výchozí látky. Jsou-li špatné, pak je film mazadla tvořen pomalu.^{6,22}

Almaya a Aburuba²³ se ve své studii zabývali citlivostí suchých pojiv o různých velikostech částic a vlastnostech. Bylo zjištěno, že při absenci lubrikantu byla pevnost tablet v tahu závislá na velikosti částic pouze u škrobu (viskoelastický materiál). Při užití dihydrátu hydrogenfosforečnanu vápenatého (křehký materiál), ani při užití MCC (plastický materiál) při absenci lubrikantu neměla počáteční velikost částic suchých pojiv žádný vliv. Při použití stearanu hořčnatého jako mazadla byl u formulací se škrobem i MCC patrný vliv velikosti částic suchého pojiva na citlivost k přídavku mazadla. Menší částice (tedy částice s větším specifickým povrchem) byly mazadlem ovlivňovány méně, u větších částic byla patrná vyšší lubrikační citlivost.

Snížení pevnosti tablet je způsobeno snížením vazebnosti mezi částicemi navzájem. Mezičásticová vazba působí proti relaxaci tablety. Jinak řečeno, relaxace tablet roste s klesající vazebností. Zuurman et al.²⁴ ve výsledcích své studie uvedli, že tablety s MCC lubrikované stearem hořčnatým vykazovaly mnohem větší relaxaci než tablety bez stearanu. Na rozdíl od MCC, agregovaný gama-sorbitol vykazoval nízkou citlivost na přídavek mazadla. Bylo zjištěno, že jak pórovitost pod tlakem, tak i relaxace tablet

jsou u sorbitolových tablet s mazadlem i bez mazadla stejné. Tento jev je opět způsoben strukturou a mechanismem deformace částic gama-sorbitolu.

Na citlivost suchých pojiv vůči přísadce mazadla má vliv hned několik faktorů. Kromě popisovaných vlastností suchého pojiva mezi ně patří i povaha a vlastnosti konkrétního použitého mazadla a podmínky mísení při procesu tvorby filmu mazadla na částicích suchého pojiva. Formování vrstvy mazadla závisí na jeho distribuci při mísicím procesu.⁶

Vlastnosti mazadla

Jak již bylo uvedeno výše, na účinnost lubrikace má vliv rozpustnost mazadla ve vodě, jeho chemická povaha a struktura. Různé typy mazadel mohou mít různé velikosti částic a specifické povrchy, což rovněž může mít vliv na jejich lubrikační účinnost. Mezi specifickým povrchem mazadla a množstvím léčiva pokrytého filmem je lineární závislost. Menší vliv na snížení pevnosti tablet je zjevný u částic mazadla s menším specifickým povrchem. Pokud je mazadlo použito v nižší koncentraci, dochází k pomalejší tvorbě filmu, a tudíž i negativní dopady na vlastnosti tablet jsou nižší.⁶

Mísicí proces

Doba, během které dochází k mísení suchého pojiva s mazadlem, taktéž hraje klíčovou roli. Platí, že mísi-li se komponenty delší dobu, na povrchu částic suchého pojiva ulpívá více mazadla, a tím dochází k zeslabení mezimolekulárních vazeb a snižuje se pevnost tablet. Je patrný i vliv způsobu a intenzity mísení. Při mísení v laboratorních mísicích zařízeních se zpravidla setkáváme se slabším a pomalejším formováním filmu mazadla. Při mísení v průmyslových mísicích zařízeních, kde lze dosáhnout vyšší intenzity mísení, se může mazadlo mezi částice suchého pojiva dostávat lépe.⁶

Otsuka et al.²⁵ se ve své studii zabývali vlivem času mísení lubrikantu (stearanu hořečnatého) a typu mísicího zařízení (vysokorychlostní, dvouplášťový) na vlastnosti výsledných tablet. Pro přímé lisování byly použity tři typy látek – sprejově sušená laktosa, bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý a MCC. Z výsledků bylo patrné, že při použití MCC se pevnost tablet v tahu s prodlouženou dobou mísení prokazatelně snižovala nejvíce. Vliv podmínek a času mísení byl u tabletových formulací s MCC ze všech nejvyšší.

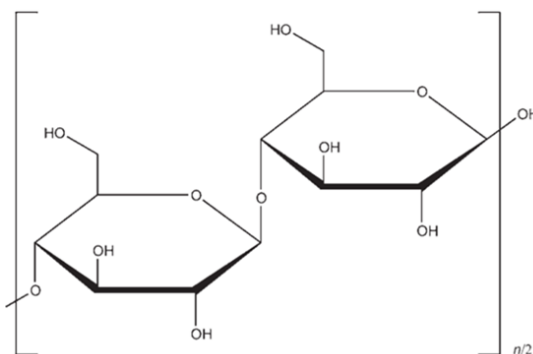
Mitrevej a Augsburg²⁶ se ve své studii mimo jiné zaměřili na hodnocení adheze tablet ve dvou systémech přímé komprese pomocí rotačního lisu vybaveného zařízením k měření adheze tablet k dolnímu lisovacímu trnu. Při jakékoli lisovací síle se ukázalo, že adheze tablet s MCC, které byly lubrikované stearanem hořečnatým, výrazně klesala se zvyšováním doby nebo intenzity mísení.

4.2 Mikrokrystalická celuloza

Sumární vzorec: $(C_6H_{10}O_5)_n$

Molekulová hmotnost: $\approx 36\ 000$ ($n \approx 220$)

CAS: 9004-34-6

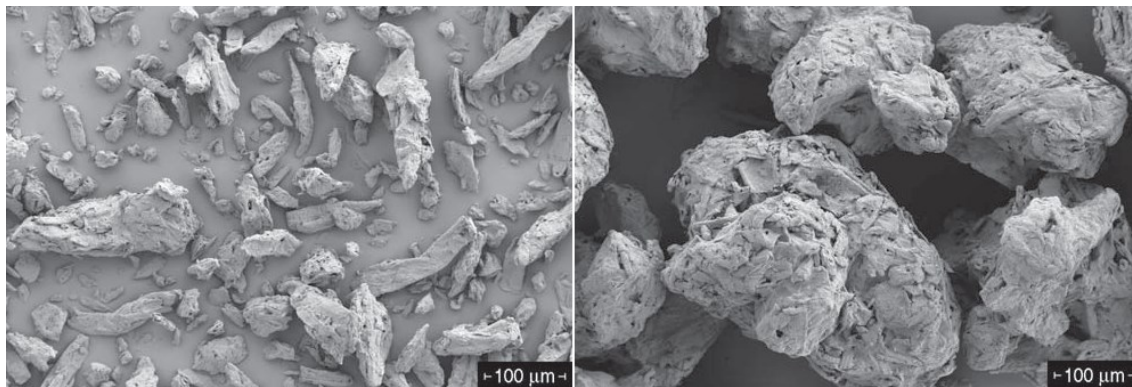


Obr. 5: *Strukturální vzorec mikrokrystalické celulosy*²⁷

Mikrokrystalická celuloza (MCC) je čištěná, částečně depolymerizovaná celuloza. Její strukturální vzorec je zobrazen na obr. 5 a vzhled pod mikroskopem na obr. 6. Jedná se o bílý krystalický prášek bez chuti a zápachu složený z porézních částic. MCC je syntetizovaná z α -celulosy získané jako dřevěná buničina z vláknitých rostlinných materiálů. Vyrábí se řízenou hydrolyzou se zředěnými roztoky minerálních kyselin za příslušné teploty a tlaku, která vede k částečné depolymerizaci celulosy. Po hydrolyze se hydroceluloza čistí filtrací a vodná suspenze se sprejově suší za vzniku suchých, porézních částic široké distribuce velikosti. Nastavení podmínek sprejového sušení probíhá tak, aby bylo docíleno požadovaného stupně aglomerace a obsahu vlhkosti.^{27,28}

Mikrokrystalická celuloza je stabilní, ač hygroskopický materiál. Měla by být skladována v dobře uzavřené nádobě na chladném a suchém místě. Je inkompatibilní se silnými

oxidačními činidly. Obecně je považována za relativně netoxický a nedráždivý materiál. Při perorálním podání není systémově absorbována, a proto má jen malý toxický potenciál. Konzumace vysokého množství celulosy však může mít projímavý účinek. Při použití MCC jakožto pomocné létky ve farmaceutických formulacích je ale tento nežádoucí efekt nepravděpodobný.²⁷



Obr. 6: Mikrokrystalická celulosa pod mikroskopem

(Avicel PH 102 zvětšení 200x vlevo, Avicel PH 200 zvětšení 200x vpravo)²⁷

Mikrokrystalická celulosa má dlouhou historii využití nejen ve farmaceutické technologii. V roce 1955 ji připravili O. A. Battista a P. A. Smith a pod názvem Avicel[®] byla poprvé uvedena na trh. V roce 1964 představila společnost FMC Corporation Avicel[®] PH jakožto pomocnou látku pro přímé lisování tablet ve farmaceutickém průmyslu. V National Formulary se MCC poprvé vyskytla v roce 1966.²⁹ Kromě farmaceutického odvětví se MCC stala cennou přísadou v potravinářském a kosmetickém průmyslu.³⁰

MCC vykazuje velmi dobré vazebné vlastnosti a nízký koeficient tření, i proto se stala velmi používanou a oblíbenou látkou při výrobě tablet. MCC je možné využít do kombinací s bohatou škálou léčiv, jelikož se jedná o velmi kompatibilní látku. Při působení tlaku se plasticky deformuje a mezičásticové vazby se maximalizují. Lze tedy říci, že MCC tvoří pevné výlisky i za použití nižšího lisovacího tlaku. Ač může v tabletě působit i jako rozvolňovadlo a mazadlo, tabletoviny s MCC a vysokým procentem léčiva mnohdy vyžadují další přídavek těchto pomocných látek. Jak bylo zmíněno výše, porovnáváme-li MCC s fragmentujícími se látkami, MCC je přídavkem mazadla více ovlivněna (pod tlakem totiž nevznikají nové plochy bez vrstvy mazadla). Množství vlhkosti může mít vliv na vlastnosti látky, např. lisovatelnost a pevnost

vzniklých tablet v tahu. Pod vlivem určitého obsahu vlhkosti dochází ke snižování tření, tedy k účinkům podobným přidavku mazadla. Dochází ke snižování adheze k matici a lepšímu přenosu tlaku výliskem během lisovacího procesu. Tablety z MCC na svém povrchu mají volné hydroxylové skupiny, poskytující možná vazebná místa pro případné polymery, kterými se mohou tablety obalovat.²⁸

MCC hrála významnou roli při vývoji přímého lisování, řadí se mezi plniva s nejlepšími pojivovými vlastnostmi a charakterizuje ji velmi dobrá lisovatelnost. V nynější době neexistuje z hlediska lisovatelnosti lepší suché pojivo, takže je MCC v této funkci často používána.²⁰ K posouzení vhodnosti použití MCC se hodnotí její vlastnosti, např. velikost částic, hustota, index stlačitelnosti, obsah vlhkosti, kapacita sorpce vlhkosti, index krystalinity, velikost krystalů a mechanické vlastnosti jako pevnost tablet v tahu a oděr.²⁹ Pro farmaceutické využití je komerčně dostupná v několika variantách, které se liší velikostí částic, jejich tokem, stupněm vlhkosti a dalšími fyzikálními vlastnostmi, od čehož se odvíjí i odlišné použití. U nás se můžeme setkat např. s komerčními názvy Avicel[®] a Microcel[®].²⁷

4.2.1 Microcel[®]

Microcel[®] je jedním z typů komerčně vyráběné mikrokrystalické celulosy, který je složený z pórovitých, plastických a vysoce lisovatelných agregátů. Jedná se o bílý prášek bez chuti a bez zápachu, který je chemicky inertní a neinteraguje s účinnými látkami v tabletovině. Podporuje rychlý rozpad tablet (případně pelet či granulí), jelikož jednotlivá vlákna v přítomnosti vody rychle bobtnají. Výhodou Microcelu[®] je jeho přírodní původ, jedná se o rostlinnou celulosu, která je bezpečná i pro využití v zemědělství a je šetrná k životnímu prostředí. Ve farmaceutickém sektoru jej lze využít v perorálních tabletech, tvrdých tobolkách, granulích či v premixu.^{30,31} Látka může sloužit jako plnivo, pojivo či rozvolňovadlo. Společnost Roquette nabízí širokou škálu typů Microcelu[®], aby vyhověla různým požadavkům na složení, proces výroby a lékovou formu. Mezi komerčně dostupné varianty Microcelu[®] patří např. Microcel[®] MC 101, 102, 200, 12 a 112, kdy každý z typů má jiné vlastnosti a využití. Typy Microcelu[®] MC 102 a MC 200 jsou hojně využívány při přímém lisování, pro vlhkou granulaci bývají nejčastěji užívány Microcel[®] MC 101 a také MC 102. Při přímém lisování se Microcel[®] používá v koncentracích 10–90 %. Při vlhké granulaci přísad 2–10 % Microcelu[®] ke konečné směsi před lisováním může snížit oděr a zabránit víčkování tablet.^{32,33}

V tab. 2 jsou přehledně popsány klíčové parametry zmiňovaných typů Microcelu® a jejich využití.

Tab. 2: Porovnání jednotlivých typů Microcelu® (upraveno dle³²)

Microcel®	průměrná velikost částic [μm]	ztráta sušením [%]	sypná hustota [g/cm ³]	využití
MC 101	50	max.7	0,26–0,31	převážně vlhká granulace
MC 102	100	max.7	0,28–0,33	nejpoužívanější v přímém lisování
MC 12	160	max.7	0,30–0,40	přímé lisování, pro léčiva se špatným tokem
MC 200	180	max.7	0,33–0,40	přímé lisování, pro léčiva se špatným tokem
MC 112	100	max.1,5	0,28–0,33	přímé lisování, pro látky citlivé na vlhkost

Pro výběr správného typu Microcelu® je třeba zohlednit hned několik faktorů. Volba závisí na technologii výrobního procesu, množství a vlastnostech léčivých a pomocných látek, velikosti částic a tokových vlastnostech směsi, velikosti tablet, rychlosti lisovacího procesu a požadavcích na rozpad tablet.³³

Microcel® MC 102

Jedná se o nejpopulárnější typ Microcelu® používaný pro přímé lisování.³³ Průměrná velikost částic v tomto typu mikrokrystické celulosy je 100 μm. Sypná hustota je 0,28–0,33 g/cm³. Maximální obsah vody činí 7 %. Hodnoty pH se pohybují mezi 5,0–7,0. Látka je velmi mírně rozpustná v 5% w/v roztoku hydroxidu sodného a prakticky nerozpustná ve vodě, zředěných kyselinách a většině organických rozpouštědel. Nerozpustnost ve vodě způsobují vodíkové můstky nacházející se v krystalické části

celulózy. Látka by se měla uchovávat na suchém místě v uzavíratelném obalu při teplotě 5–30 °C.^{31,32}

Microcel® MC 200

Tento typ Microcelu® je taktéž hojně využíván při přímém lisování. Obsahuje částice o průměrné velikosti 180 µm. Společně s Microcelem® MC 12 (160 µm) vykazuje zlepšené tokové vlastnosti díky větší velikosti částic. Proto jsou tyto dva typy používané hlavně pro léčiva se špatným tokem. Synná hustota je 0,33–0,40 g/cm³. Maximální obsah vody je taktéž 7 %, pH je mezi 5,0–7,0, způsob uchování je stejný jako u Microcelu® MC 102.^{31,32}

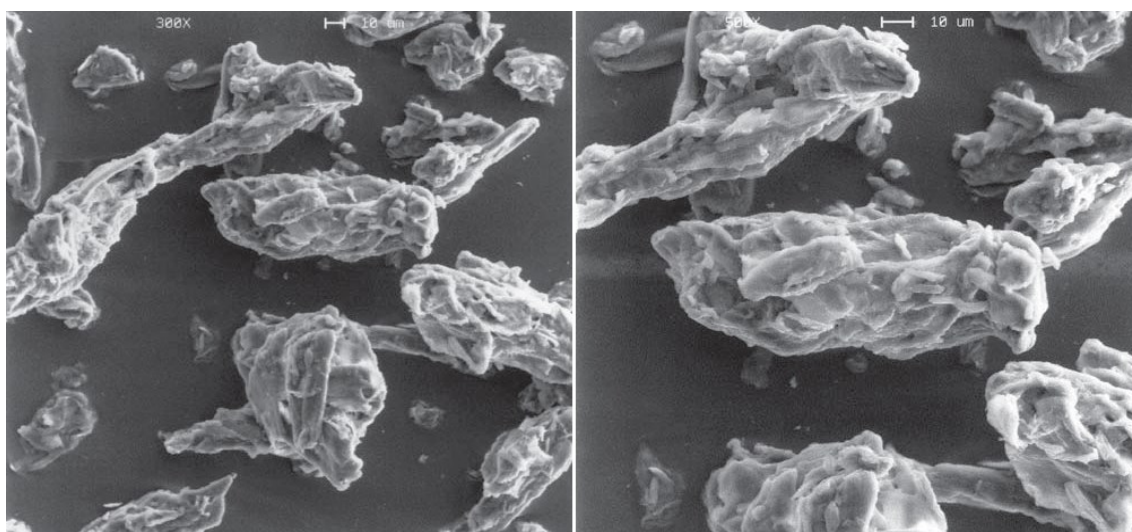
4.2.2 Silicifikovaná mikrokrystalická celulóza

Silicifikovaná mikrokrystalická celulóza (SMCC) je „coprocessovaný“ produkt dvou látek – mikrokrystalické celulózy a koloidního oxidu křemičitého. Představuje pomocnou látku, která spojuje do kombinace suché pojivo s kluznou látkou. Z tohoto spojení plyne několik výhodných vlastností, např. lepší synnost bez dalšího přídavku kluzné látky a s tím spojená lepší lisovatelnost. Tyto zlepšené vlastnosti umožňují vytvořit větší počet tablet v jedné dávce a tím se i celá výroba stává levnější. Výrobní proces SMCC probíhá sprejovým sušením suspenze částic MCC a koloidního oxidu křemičitého tak, že hotová směs obsahuje 98 % MCC a 2 % koloidního oxidu křemičitého. Koloidní oxid křemičitý je fyzikálně vázán jak na povrchu, tak i uvnitř mezi částicemi MCC. Dle studií využívajících různé spektroskopické metody není mezi oběma složkami směsi patrná chemická interakce.³⁴

SMCC byla vyvinuta z důvodu zjištění nevýhod u konvenční MCC (lze uvést např. její nízkou objemovou hmotnost, horší synnost, stlačitelnost a lisovatelnost při vlhké granulaci, zvýšenou citlivost na přídavek mazadla a vliv vlhkosti na průběh komprese). SMCC se dle studií v mnohých z těchto vlastností jeví jako lepší, ve srovnání s MCC vykazuje lepší chování během stlačování tablety, což tedy může znamenat schopnost využití špatně lisovatelné látky bez potřeby granulace, případně i snížení velikosti a hmotnosti tablet.^{34,35} Snížená citlivost SMCC k mazadlu je způsobena kompeticí koloidního oxidu křemičitého se stearem hořečnatým o vazebná místa. Koloidní oxid křemičitý nepráší, a tím je docíleno lepší manipulace se SMCC.^{36,37} Navíc má SMCC

oproti samotné MCC až pětikrát větší specifický povrch. To z ní dělá ideální volbu pro vysokodávkové přímo lisované tabletové formulace.³⁸

Výrobce JRS Pharma silicifikovanou mikrokrystalickou celulosu komerčně označuje názvem Prosolv[®]. Prosolv[®] je chemicky inertní bílý sypký prášek, který je prakticky nerozpustný ve vodě, acetonu a bezvodém ethanolu. Vykazuje vysoký stupeň křehkosti a výbornou stlačitelnost. Jeho vzhled pod mikroskopem je možné si prohlédnout na obr. 7.^{34,38}



Obr. 7: Silicifikovaná mikrokrystalická celulosa pod mikroskopem

(JRS Pharma, zvětšení 300x vlevo, zvětšení 500x vpravo)³⁴

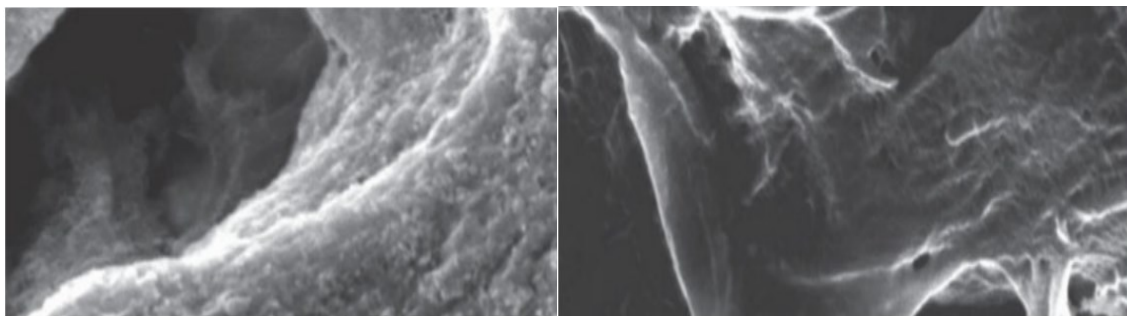
Prosolv[®] je dostupný ve více variantách lišících se velikostí částic, jsou označovány jako Prosolv[®] SMCC 50 a Prosolv[®] SMCC 90. SMCC 90 spadá do třídy větších částic (velikost je srovnatelná s Avicelm[®] PH 102) a tento stupeň je doporučován k použití v přímém lisování. SMCC 50 je vhodný hlavně při vlhké granulaci, jeho velikost částic je podobná Avicelu[®] PH 101.^{34,38} Komplexnější porovnání parametrů jednotlivých typů Prosolvu[®] je zobrazeno v tab. 3.

Tab. 3: Porovnání jednotlivých typů Prosolvu® (upraveno dle^{38,39})

Prosolv®	průměrná velikost částic [μm]	sypaná hustota [g/cm ³]	využití
SMCC 50	65	0,25–0,37	vlhká granulace
SMCC 50 LD	50	0,20–0,30	vlhká granulace
SMCC 90	125	0,25–0,37	nejpoužívanější pro přímé lisování
SMCC HD 90	125	0,38–0,50	přímé lisování
SMCC 90 LM	125	0,27–0,39	přímé lisování, kde je třeba nižší obsah vlhkosti (<3 %)

Bylo zjištěno, že procesem silifikace MCC při výrobě SMCC nebyly prokázány žádné hromadné změny v polymorfních a chemických vlastnostech látky. Zlepšená funkčnost SMCC, pokud se jedná o její fyzikální a mechanické vlastnosti, je tedy pravděpodobně způsobena spíše než změnou základních chemických parametrů původního materiálu určitou vnitřní vlastností.³⁵

Při pohledu pod mikroskopem při malém zvětšení vypadají tradiční MCC se SMCC z hlediska velikosti a tvaru částic velmi podobně. Při vysokém zvětšení však elektronová mikroskopie odhaluje rozdíly v mikrostrukturách těchto látek. To je znázorněno na obr. 8, kde je při pohledu elektronovým mikroskopem na strukturu Prosolvu® patrné pevné navázání částic oxidu křemičitého na povrchu látky. Unikátní povrchová struktura Prosolvu® umožňuje výbornou homogenitu mísené směsi a rovnoměrnost obsahu, a to i pro nízkodávkové mikronizované účinné látky.³⁸



Obr. 8: Pohled elektronovým mikroskopem na Prosolv[®] vlevo a MCC vpravo³⁸

Aljaberi et al.³⁶ ve své studii porovnávali chování tří různých typů tabletovin během lisovacího procesu. Jednalo se o tabletoviny obsahující samotnou MCC, tabletoviny obsahující MCC fyzikálně smísenou s koloidním oxidem křemičitým a tabletoviny se SMCC. Tabletoviny s MCC a s MCC smísenou s koloidním oxidem křemičitým prokazovaly vyšší lepivost na spodní trn, zatímco u tabletovin se SMCC byl povrch trnu čistý i při prodloužené době lisování. Vylisované tablety se SMCC mimo jiné poskytly vynikající stabilitu v disoluci po skladování za stresových podmínek oproti prvním dvěma zmiňovaným formulacím.

4.3 Mísení prášků ve farmaceutické technologii

Mísení prášků představuje základní operaci ve farmaceutické technologii a farmaceutickém průmyslu. Během mísení jako takového se z jednotlivých látek (složek) stávají směsi. Jedná se o vratný proces, při kterém pronikají částice jedné látky mezi částice druhé látky. Naopak proces, během kterého se částice různých složek směsi od sebe navzájem oddělují, nazýváme segregace. Cílem mísení je, aby bylo dosaženo co nejvíce homogenní směsi, tj. směsi, která bude mít ve všech svých částech stejné složení. Tím je následně zajištěna obsahová stejnoměrnost, tedy rovnoměrné dávkování.^{3,40}

Mísení je dynamický proces. Výsledná kvalita mísené směsi závisí nejen na vlastnostech samotných mísených látek (např. na fyzikálně-chemických vlastnostech, velikosti, tvaru, hustotě, hygroskopičnosti, tvrdosti, soudržnosti a sypnosti částic), ale také na množství mísené látky, době mísení a specifických parametrech použitého mísícího zařízení (charakteru a rychlosti pohybu částic). Aby výsledná směs měla správné vlastnosti, je vždy nutné stanovit podmínky mísení. Výběr optimálního mísícího zařízení je předmětem

mnoha experimentálních prací. Je snaha pomocí chemického inženýrství vyvinout dynamické modely popisující mechanismy mísení a segregace, založené zejména na vlastnostech konkrétních prášků a mísících zařízeních. Tyto modely by měly poskytnout lepší porozumění chování prášku uvnitř zařízení.^{40,41,42}

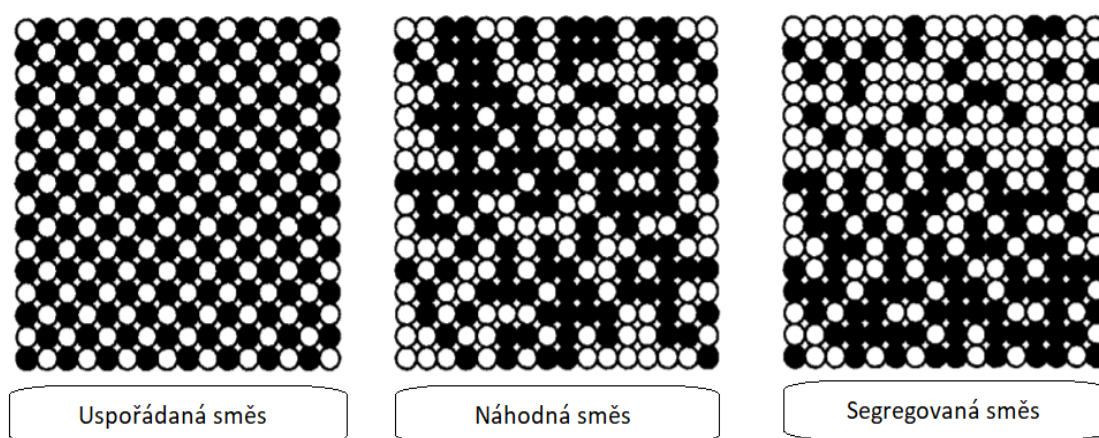
Při nesprávně zvoleném postupu nebo při příliš dlouhém mísení může postupně docházet ke zmiňovanému procesu segregace, tedy oddělování částic ze směsi, jehož důsledkem je ztráta homogenity, čímž se snižuje kvalita celé směsi. Segregaci vnímáme jako důsledek individuálního a selektivního pohybu složek ve směsi, kdy dané vlastnosti částic způsobují určité preference v lokalizaci částic ve směsi. Typickými mechanismy segregace jsou perkolace, aglomerace, flotace nebo trajektorová segregace.^{40,43}

Perkolace nastává v momentě, kdy menší částice propadávají a zaplňují prostory mezi částicemi většími. Jemné a hrubší částice se tak od sebe separují. Aglomerace nastává, pokud jsou částice v těsném kontaktu a vznikají mezi nimi silné mezičásticové síly. Částice se k sobě přilepí elektrostatickými van der Waalsovými silami. Může k tomu docházet i vlivem okolních podmínek, v přítomnosti vlhkosti nebo za vysoké teploty, které je směs vystavena. Pokud ve směsi dochází k vibraci složek, může nastat flotace. Vlivem vibrací se hrubší částice pohybují k povrchu, menší částice vniknou do prostoru pod velkými částicemi a znemožní jejich opětovný návrat. Větší částice mají i vyšší hustotu, která taktéž brání jejich poklesu. Při trajektorové segregaci hrají roli gravitační a tahové síly.^{40,43}

4.3.1 Typy uspořádání částic

Částice složek ve směsi mohou být rozloženy náhodně nebo uspořádaně. Všeobecně je cílem vytvořit náhodnou směs, tj. směs, ve které je pravděpodobnost nalezení částice jednotlivé složky obsažené ve směsi na jakémkoli místě stejná a rovná se podílu této složky ve směsi. Pokud se ale částice, které mají být smíchány, liší ve svých fyzikálních vlastnostech, pak může dojít k segregaci. V tomto případě je větší pravděpodobnost, že budou částice jedné složky nalezeny v jedné části směsi, a proto nelze dosáhnout náhodné směsi.⁴³ Pro dosažení nejlepších výsledků náhodného mísení jsou tedy potřeba stejně velké částice o stejné hmotnosti a srovnatelné hustotě s malými nebo žádnými povrchovými efekty, které nevykazují žádnou soudržnost (kohezi) nebo mezičásticovou interakci. Tyto vzájemné interakce mají tendenci vzrůstat se zvyšujícím se povrchem

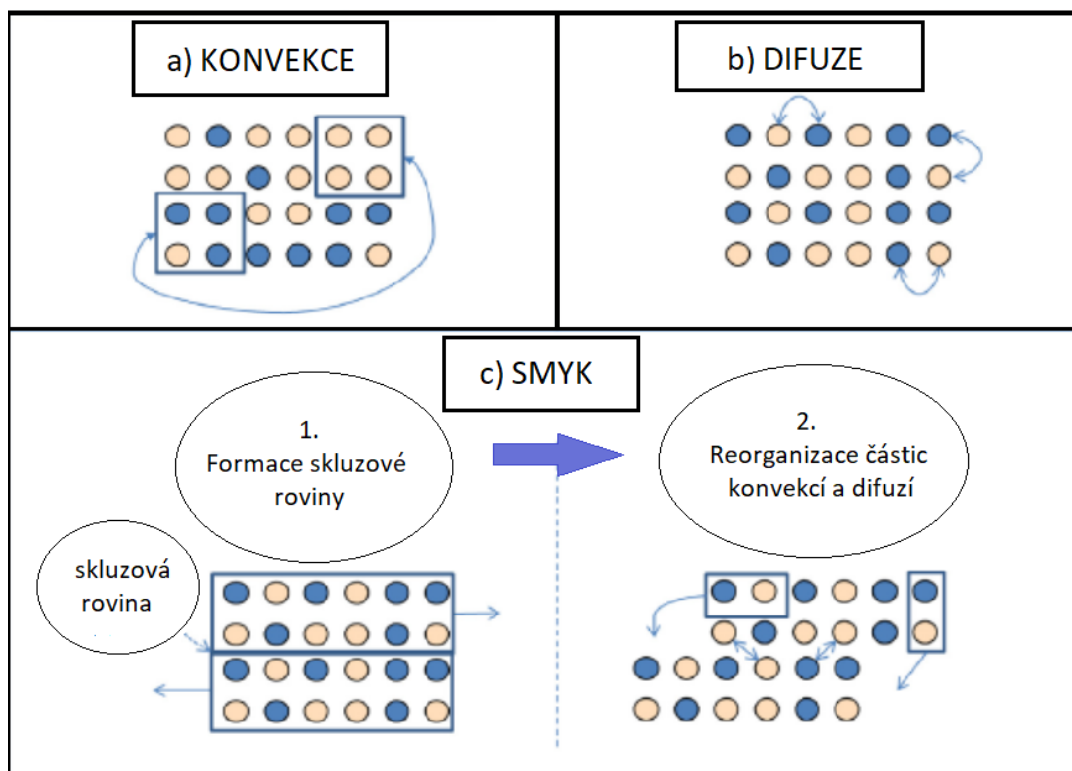
částic, bývají tedy vyšší u jemnějších částic. Ty jsou pak náchylnější k segregaci. Právě kvůli kohezivním vlastnostem se inklinuje spíše k uspořádanému mísení. To nevyžaduje částice o rovnoměrné hmotnosti a velikosti a využívá vzájemných mezičásticových interakcí (adsorpce, chemisorpce, povrchového napětí, adheze). Vytváření filmu mazadla na částicích suchého pojiva je příkladem uspořádaného mísení. Na obr. 9 je na schématech názorně ukázáno, jak vypadá uspořádání částic dvou složek v uspořádané směsi, náhodné směsi a segregované směsi.⁴⁴



Obr. 9: Zobrazení rozložení částic v uspořádané, náhodné a segregované směsi (upraveno dle⁴³)

4.3.2 Mechanismy a parametry mísení

Mísení práškových látek může probíhat třemi mechanismy: difuzí, konvekcí a smykem. Všechny jsou graficky znázorněny na obr. 10. Během difuze čili takzvaného mikro-míchání dochází k distribuci částic prostřednictvím náhodného pohybu. Makro-míchání neboli konvekce či proudění spočívá v pohybu shluků práškových částic z jednoho místa na druhé, obvykle dochází k přesunu většího množství materiálu. Když se mění uspořádání vrstev prostřednictvím formací skluzových rovin, jedná se o mechanismus smyku.^{3,41}



Obr. 10: Mechanismus konvekce, difuze a smyku (upraveno dle⁴¹)

Mezi parametry mísení, které mají významný vliv na výslednou kvalitu směsi, patří nejen doba mísení, specifika daného mísícího zařízení (převládající mechanismus mísení a charakter pohybu částic), ale také rychlost mísení. Pokud je zvolená rychlost mísení příliš nízká, nedochází ke kvalitnímu promísení, jelikož po sobě částice pouze klouzají. Naopak při vysoké rychlosti mísení se projevují odstředivé síly, které způsobují přilepení materiálu na stěny mísiče a kvalita mísení je tak snížena. Při mísení látek je mimo jiné nutný dostatečný prostor, aby byl umožněn adekvátní pohyb částic. Mísící zařízení by se tedy nemělo plnit z více než 50 %.^{3,41,45}

4.3.3 Typy mísících zařízení

Mísící zařízení můžeme rozdělit do dvou skupin na základě převládajících mechanismů mísení. První skupinou jsou mísiče, které fungují na mechanismu difuze a smyku. Do této kategorie řadíme pádové mísiče. U těchto zařízení se ale setkáváme s vyšším rizikem segregace směsi. V tomto směru lze mísení vylepšit vnitřními přepážkami uvnitř bubnu nebo hřídelemi s lopatami. V případě mísičů z druhé skupiny je pravděpodobnost segregace o něco nižší. Mísení probíhá mechanismem konvekce a smyku. Patří sem např. vysokorychlostní válcovitý Lödigův mísič a stacionární nádoby s rotujícími míchadly.⁴⁶

Mísicí zařízení lze také rozdělit na kontinuální, kdy jsou složky vkládány na jednom konci a na druhém konci vychází zhomogenizovaná směs, a na dávkové, kdy se jedna dávka mísí ve stejnou dobu. Kontinuální typ mísičů je určen pro směsi velkých objemů. Mezi dávkové mísicí zařízení řadíme vysokorychlostní mísiče, fluidní mísiče, stacionární nádoby s rotujícími míchadly a pádové mísiče.^{46,47}

Pádové mísiče jsou uzavřené nádoby různého tvaru, které jsou napojeny na hnací hřídeli a upevněny na jednom či dvou ložiscích. Složky určené k promísení se nasypou dovnitř nádoby, která následně rotuje kolem své osy. Vlivem tohoto rotačního pohybu na sebe částice padají, převalují se, a tím dochází ke vzájemnému mísení látek. Typy pohybů částic uvnitř rotující nádoby můžeme rozdělit na 3 základní – klouzavé, kaskádovité a kataraktické (peřejové) pohyby. Mezi zástupce pádových mísičů patří např. krychlové, bubnové, V-mísiče nebo dvojité kuželovité mísiče.^{41,48}

4.3.3.1 Mísicí krychle



Obr. 11: Mísicí krychle⁴⁹

Mísicí krychle (obr. 11) je zařízení často využívané jak ve farmaceutickém výzkumu, tak i v průmyslové velkovýrobě. Jedná se o typ mísicího zařízení, který pro promísení prachů a k vytvoření homogenní směsi využívá rotační pohyb krychlové nádoby, do které jsou prachy společně nasypány. Jak již bylo nastíněno, mísicí krychle se řadí mezi pádové mísiče, z mechanismů mísení zde převládá difuze a smyk. Vlivem pádu částic na sebe a jejich vzájemného omílání se směs mísí. V mísicím procesu též napomáhají tři tyče z nerezové oceli strategicky umístěné uvnitř krychle. Zařízení je k dispozici v mnoha verzích o různých objemech a vyrobených z odlišných materiálů, např. akrylového skla nebo nerezové oceli.⁴⁹ Mísení v krychli není vhodné pro kohezivní materiály, u kterých může dojít k segregaci.⁴⁶

4.3.3.2 Turbula mísič



Obr. 12: Turbula mísič⁵⁰

Turbula 3D mísič (obr. 12) byl uveden na trh v průběhu devadesátých let dvacátého století a od té doby sehrál důležitou roli na poli výzkumu, vývoje i v průmyslu. Je určen pro mísení prachových látek s různými specifickými hmotnostmi a velikostmi částic, lze jej využít také k mísení mokrých a suchých složek nebo různých mokrých složek dohromady. Mísicí proces probíhá ve vlastní uzavřené mísicí nádobě, provoz je tedy hygienický a bezprašný, což z Turbuly dělá zařízení velmi pohodlné na údržbu a čištění. Mezi hlavní komponenty tohoto přístroje patří pracovní koš, do kterého je vkládána konkrétní mísicí nádoba, jejíž podoba může být jakákoliv. Laboratorně (v Turbule T2F) je její objem omezen na maximálně 2 litry. Na trhu se ale můžeme setkat i s Turbulou T10B, u které je maximální objem mísicí nádoby 17 litrů, u Turbuly T50A až 55 litrů. Pomocí elastických pryžových napínačů se uzavřená nádoba zachytí uvnitř přístroje a je připravena na proces mísení. Pohyb je zajišťován pohonnými řemeny a excentrickými ložisky a celková rychlost kmitání nádoby se nastavuje v rozmezí 23–101 kmitů za minutu (23/34/49/72/101). Turbula je mimořádně účinná díky využití několika typů pohybu – rotace, translace a inverze (podle Schatzovy geometrické teorie). Míchací nádoba se tedy uvede do třídimenzionálního pohybu, který vystaví produkt rytmicky se měnícímu pulzujícímu kmitání, díky němuž je dosaženo požadovaných výsledků mísení během minimálního času. Mezi možná odvětví, kde zařízení Turbula může najít své uplatnění, výrobce kromě farmaceutického průmyslu řadí i průmysl potravinářský, chemický, kosmetický, keramický nebo elektrotechnologický.^{41,50,51}

5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

5.1 Použité suroviny

Prosolv[®] SMCC 90

- silicifikovaná mikrokrytalická celulosa
- číslo šarže: P9S2404
- výrobce: JRS Pharma GmbH & Co. KG, SRN

Microcel[®] MC 102

- mikrokrytalická celulosa
- číslo šarže: 195000077
- výrobce: Roquette, Francie

Microcel[®] MC 200

- mikrokrytalická celulosa
- číslo šarže: 185012237
- výrobce: Roquette, Francie

Stearan hořečnatý

- číslo šarže: A 011241701
- výrobce: Across Organics, New Jersey, USA

Pruv[®]

- stearyl fumarát sodný
- číslo šarže: 865
- výrobce: JRS Pharma GmbH & Co. KG, SRN

5.2 Použité přístroje a zařízení

Analytické váhy AND HR-120

- výrobce: A & D Company, Limited, Japonsko
- citlivost: 0,0001 g
- váživost: do 120 g

Digitální váhy KERN 440-33N

- výrobce: GOTTL KERN & SOHN GmbH, SRN
- citlivost: 0,01 g
- váživost: do 200 g

Mísící krychle KB 15S

- výrobce: Erweka GmbH, SRN
- Mísící krychle má objem 3,5 litru a je zhotovena z nerezové oceli. Krychle je umístěna na pohonné jednotce Erweka AR 401. Rychlost otáček je nastavitelná.

Turbula[®] mísič T2F

- výrobce: Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Švýcarsko
- Zařízení, které umožňuje 3D mísení v libovolné mísící nádobě s maximálním objemem 2 litry. Rychlost kmitů mísící nádoby je nastavitelná.

Materiálový testovací stroj T1-FRO 50 TH. A1K Zwick/Roell

- výrobce: Zwick GmbH & Co., SRN
- Přístroj se skládá z dolní stacionární a horní pohyblivé čelisti. Zařízení bylo využito pro lisování tablet, kdy se tablety lisovaly ve speciální matici s horním a dolním lisovacím trnem. Přístroj vyvíjí v tahu i tlaku sílu až 50 kN a je propojen s počítačovým programem testXpert V 9.01, v němž lze nastavit lisovací parametry a vyhodnocovat výstupní data.

Schleunigerův přístroj pro měření pevnosti a rozměrů tablet

Tablet Tester 8M

- výrobce: K. Schleuniger & Co, Solothurn, Švýcarsko
- Přístroj je používán k měření výšky, průměru tablet a destrukční síly. Hlavní součástí zařízení je pohyblivá a stacionární čelist.

Ramanův optický mikroskop inVia Reflex®

- výrobce: Renishaw, UK
- Tento optický mikroskop lze využít pro více typů měření, v našem experimentu byl profil vzorku sledován v režimu liniového mapování (Streamline). Ve spojení se softwarem inVia WiRE je umožněno shromažďování, zobrazování a analýza dat požadovaným způsobem.

5.3 Postup práce

Postup experimentální práce se skládal z několika dílčích kroků. V prvním kroku byly připraveny tabletoviny, ze kterých byly následně lisovány tablety. Během samotného lisování byl pomocí programu zaznamenáván energetický profil lisovacího procesu. S odstupem 24 hodin byla hodnocena pevnost tablet v tahu. Vzorky tablet byly zaslány panu Ing. Tomášovi Pekárkovi, Ph.D. do společnosti Zentiva ke zhodnocení distribuce mazadla pomocí Ramanova mapování. Nakonec byly všechny hodnoty a výsledky statisticky a graficky zpracovány.

5.3.1 Příprava tabletovin

Pro účely této práce bylo celkem připraveno 27 různých tabletovin. První tři tabletoviny obsahovaly pouze samotná suchá pojiva, tedy silicifikovanou mikrokrytalickou celulosu Prosolv[®] SMCC 90 a dva druhy mikrokrytalických celulos Microcel[®] MC 102 a Microcel[®] MC 200. Další 24 tabletovin pak bylo připraveno smísením jednotlivých suchých pojiv s 1% přídavkem mazadla. Jako mazadla byly použity stearan hořečnatý a stearyl fumarát sodný. K přípravě směsí byly použity dvě různá mísící zařízení, mísící krychle a 3D Turbula. Doba mísení tabletovin byla 2 nebo 4 minuty. Mísilo se při frekvenci mísení 34 otáček, respektive kmitů/min.

5.3.2 Lisování tablet a energetické hodnocení lisovacího procesu

Tablety byly lisovány vždy okamžitě po namísení tabletoviny na přístroji T1-FRO 50 TH. A1K Zwick/Roell, který byl elektronicky propojený s programem testXpert V 9.01. Před vlastním lisováním byly nastaveny parametry lisování. Všechny formulace byly lisovány při lisovací síle 5 kN, předzatižení bylo 2 N, rychlost předzatižení 2 mm/s a rychlost lisování 40 mm/min. Od každé tabletové formulace bylo připraveno 14 tablet.

Nejdříve byla navážka tabletoviny o hmotnosti $0,5000 \text{ g} \pm 0,0010 \text{ g}$ pomocí štětečku kvantitativně přemístěna z karty do matrice o průměru 13 mm, která byla opatřena dolním lisovacím trnem. Horní lisovací trn byl do matrice umístěn až po lehkém sklepnání tabletoviny. Následně se matrice vložila na spodní stacionární čelist lisovacího přístroje a byl spuštěn proces lisování. Horní čelist, která byla pohyblivá, postupně sestupovala směrem k matrici a vyvíjela tak tlak na horní lisovací trn. V momentě, kdy došlo

k dosažení přednastavené lisovací síly, se čelist začala vracet nazpět do své původní polohy. Vzniklá vylisovaná tableta byla opatrně vyjmuta z matrice odstraněním zasouvacího jistícího čepu a následným mírným stlačením na horní lisovacího trn. Mezi lisováním jednotlivých tablet byla vnitřní plocha matrice vždy důkladně očištěna gázou. Vzniklé tablety byly kulatého tvaru, ploché, bez půlící rýhy.

Po vylisování 10 tablet došlo k vytištění výstupního protokolu. Počítačový program testXpert V 9.01 během lisovacího procesu vytvořil záznam „síla-dráha“ a zároveň číselně vyhodnotil parametry popisující proces lisování (viz. obr. 13).⁵²

E_1 [J] energie předlisování, energie spotřebovaná na tření mezi částicemi a také mezi stěnami matrice a částicemi

E_2 [J] energie plastické deformace, energie akumulovaná tabletou po vylisování

E_3 [J] energie elastické deformace, energie uvolněná během dekomprese

E_{\max} [J] celková energie lisování ($E_1 + E_2 + E_3$)

E_{lis} [J] energie lisování ($E_2 + E_3$)

PL [%] plasticita, dle vzorce (2)⁵³:

$$PL = \frac{E_2}{E_2 + E_3} \cdot 100 (\%) \quad (2)$$

Zkušební protokol

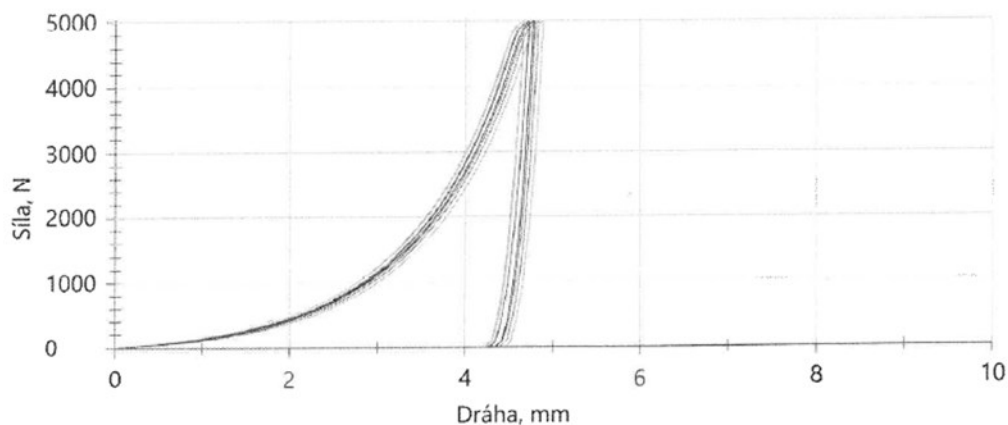
Typ vzorku : T MC200 + pruv. 4min

Předzatížení : 2 N

Výsledky zkoušek:

Legenda	Č.	F _{max} N	E ₁ Nm	E ₂ Nm	E ₃ Nm	E _{lis} Nm	E _{max} Nm	PL %
■	1	4990	5,82	5,22	0,61	5,83	11,65	89,57
■	2	4990	5,85	5,17	0,64	5,80	11,65	89,03
■	3	4990	6,08	5,24	0,61	5,85	11,93	89,54
■	4	4990	6,16	5,17	0,61	5,78	11,94	89,46
■	5	4990	5,97	5,19	0,64	5,82	11,79	89,06
■	6	4990	6,28	5,20	0,61	5,80	12,08	89,54
■	7	4990	6,42	5,16	0,62	5,78	12,20	89,24
■	8	4990	6,15	5,21	0,62	5,83	11,98	89,37
■	9	4990	6,03	5,12	0,64	5,77	11,79	88,84
■	10	4990	5,86	5,20	0,61	5,81	11,67	89,50

Grafické záznamy série:



Statistika:

Série	F _{max} N	E ₁ Nm	E ₂ Nm	E ₃ Nm	E _{lis} Nm	E _{max} Nm	PL %
n = 10							
\bar{x}	4990	6,06	5,19	0,62	5,81	11,87	89,31
s	2,25	0,20	0,03	0,01	0,03	0,19	0,26
v [%]	0,05	3,22	0,64	2,23	0,44	1,59	0,29

5.3.3 Měření destrukční síly a výpočet pevnosti tablet v tahu

Měření destrukční síly probíhalo na Schleunigerově přístroji nejméně 24 hodin od vylisování tablet z důvodu možnosti jejich relaxace. Destrukční síla byla naměřena vždy u 10 vylisovaných tablet od každé tabletoviny. Proces měření započal umístěním tablety nastojato mezi dvě čelisti Schleunigerova přístroje. Pomocí přístroje byla nejprve změřena výška tablety, poté se tableta položila radiálně a byl změřen i průměr tablety. Následně došlo k rozdrcení tablety a ke změření destrukční síly. Rozdrcená tableta byla štětečkem odstraněna do odpadní nádoby. Síla potřebná k rozdrcení tablety se využila k výpočtu pevnosti tablet v tahu dle vzorce (3)⁵⁴.

$$P = \frac{2F}{\pi dh} \quad (3)$$

P [MPa] pevnost tablet v tahu

F [N] destrukční síla

d [mm] průměr tablety

h [mm] výška tablety

5.3.4 Výpočet hodnot LSR

Citlivost suchého pojiva k mazadlu lze zhodnotit pomocí LSR („Lubricant sensitivity ratio“), která se vypočítá dle vzorce (1)^{6,22}:

$$LSR = \frac{CSu - CSl}{CSu} \quad (1)$$

Pevnost tablet bez přídavku mazadla vyjadřuje hodnota CSu, pevnost tablet s mazadlem hodnota CSl. Čím více se hodnota LSR blíží číslu 1, tím je citlivost látky k mazadlu větší a pevnost tablet pak nižší.^{6,22} V této práci byly použity hodnoty pevnosti tablet v tahu, které zohledňují i rozměry tablet a jsou tak přesnější.

5.3.5 Ramanovo mapování a analýza hlavních komponent

U vzorků tablet s obsahem stearanu hořečnatého byla v laboratořích společnosti Zentiva panem Ing. Tomášem Pekárkem, Ph.D. provedena analýza Ramanovým mapováním za účelem zhodnocení distribuce částic mazadla uvnitř tablet. Před samotnou analýzou byla vrchní vrstva tablet oškrábána skalpelem, aby byl vyloučen vliv lisování na distribuci a velikost částic složek na povrchu tablety. Povrchová vrstva není pro analýzu vhodná, protože může být deformovaná vlivem tlaku, může docházet k lámání částic a dalším nežádoucím efektům. V tomto konkrétním případě byl postup oškrábání skalpelem vhodnější, než kdyby byly tablety řezány na mikrotomu, protože parafín, který by případně mohl penetrovat do tablet, má podobné spektrum, jako použité pomocné látky. Pro analýzu byl použit přístroj inVia Reflex® s excitačním laserem o vlnové délce 785 nm v režimu liniového mapování (StreamLine). Byl řízen softwarem WiRE. Nejprve byl nasnímán obraz optickým mikroskopem. Na snímku, případně složeném z více obrazů, byla nadefinována oblast mapování, přibližně 800x500 μm s krokem 2,8 μm . V každém bodě bylo změřeno spektrum. Jednotlivá spektra mapy byla přiřazena složkám metodou nejmenších čtverců a každé složce byla definována určitá barva. Celulosa byla znázorněna zelenou barvou a mazadlo barvou červenou, čímž vznikl obraz znázorňující distribuci složek. Vedle vizuálního porovnání byly mapy hodnoceny analýzou hlavních komponent (PCA). Získaná data z Ramanova mapování byla rovnoměrně rozdělena do skupin tak, aby z každé vzniklé mapy bylo získáno právě sto průměrných spekter. Na těchto spektrech byla provedena PCA.

5.3.6 Statistické zpracování výsledků

Hodnoty energií lisovacího procesu statisticky vyhodnotil v podobě výstupního protokolu počítačový program TestXpert v9.01 přímo během lisování. Získané hodnoty pevnosti tablet byly statisticky zpracovány pomocí počítačového programu MS Excel. V případě nejasnosti rozdílů hodnot byl použit nepárový t-test na hladině významnosti 0,05.

Analýza hlavních komponent (PCA) byla matematicky a graficky zpracována programem The Unscrambler XI (CAMO SoftwareAS, Norsko).

6 VÝSLEDKY

6.1 Vysvětlivky a zkratky formulací

6.1.1 Vysvětlivky

d	[mm]	průměr tablety
E ₁	[J]	energie předlisování, spotřebovaná na tření mezi částicemi a také mezi stěnami matrice a částicemi
E ₂	[J]	energie plastické deformace, akumulovaná tabletou po vylisování
E ₃	[J]	energie elastické deformace, uvolněná během dekomprese
E _{lis}	[J]	energie lisování (E ₂ + E ₃)
E _{max}	[J]	celková energie lisování (E ₁ + E ₂ + E ₃)
F	[N]	destrukční síla
h	[mm]	výška tablety
K		mísící krychle
LS	[kN]	lisovací síla
LSR		„Lubricant sensitivity ratio“
n		číslo vzorku
P	[MPa]	pevnost tablet v tahu
PL	[%]	plasticita
Pr		stearyl fumarát sodný (Pruv [®])
s		směrodatná odchylka pro průměrné hodnoty
st		stearan hořečnatý
T		Turbula mísíč
Ø		průměrná hodnota

6.1.2 Zkratky formulací

Tab. 4: Zkratky formulací (zohledněno složení, typ mísícího zařízení a čas mísení)

Zkratka	Mísící zařízení	Suché pojivo	Mazadlo (v 1% koncentraci)	Čas mísení [min]
P90	–	Prosolv® SMCC 90	–	–
MCC102	–	Microcel® MC 102	–	–
MCC200	–	Microcel® MC 200	–	–
K P90 st2	krychle	Prosolv® SMCC 90	stearan hořečnatý	2
K P90 st4	krychle	Prosolv® SMCC 90	stearan hořečnatý	4
K P90 Pr2	krychle	Prosolv® SMCC 90	stearylfulmarát sodný	2
K P90 Pr4	krychle	Prosolv® SMCC 90	stearylfulmarát sodný	4
T P90 st2	Turbula	Prosolv® SMCC 90	stearan hořečnatý	2
T P90 st4	Turbula	Prosolv® SMCC 90	stearan hořečnatý	4
T P90 Pr2	Turbula	Prosolv® SMCC 90	stearylfulmarát sodný	2
T P90 Pr4	Turbula	Prosolv® SMCC 90	stearylfulmarát sodný	4
K MCC102 st2	krychle	Microcel® MC 102	stearan hořečnatý	2
K MCC102 st4	krychle	Microcel® MC 102	stearan hořečnatý	4
K MCC102 Pr2	krychle	Microcel® MC 102	stearylfulmarát sodný	2
K MCC102 Pr4	krychle	Microcel® MC 102	stearylfulmarát sodný	4
T MCC102 st2	Turbula	Microcel® MC 102	stearan hořečnatý	2
T MCC102 st4	Turbula	Microcel® MC 102	stearan hořečnatý	4
T MCC102 Pr2	Turbula	Microcel® MC 102	stearylfulmarát sodný	2
T MCC102 Pr4	Turbula	Microcel® MC 102	stearylfulmarát sodný	4
K MCC200 st2	krychle	Microcel® MC 200	stearan hořečnatý	2
K MCC200 st4	krychle	Microcel® MC 200	stearan hořečnatý	4
K MCC200 Pr2	krychle	Microcel® MC 200	stearylfulmarát sodný	2
K MCC200 Pr4	krychle	Microcel® MC 200	stearylfulmarát sodný	4
T MCC200 st2	Turbula	Microcel® MC 200	stearan hořečnatý	2
T MCC200 st4	Turbula	Microcel® MC 200	stearan hořečnatý	4
T MCC200 Pr2	Turbula	Microcel® MC 200	stearylfulmarát sodný	2
T MCC200 Pr4	Turbula	Microcel® MC 200	stearylfulmarát sodný	4

6.2 Tabulky

6.2.1 Energetické hodnocení lisovacího procesu

Tab. 5: Hodnoty energií E_1 , E_2 , E_3 , $LS = 5 \text{ kN}$

Formulace	E_1 [J]		E_2 [J]		E_3 [J]	
	$\emptyset E_1$	S E_1	$\emptyset E_2$	S E_2	$\emptyset E_3$	S E_3
P90	7,39	0,18	7,03	0,05	0,62	0,03
MCC102	6,73	0,23	5,62	0,07	0,61	0,02
MCC200	6,81	0,30	5,48	0,07	0,63	0,02
K P90 st2	7,49	0,19	6,76	0,03	0,62	0,02
K P90 st4	6,90	0,19	6,66	0,11	0,61	0,02
K P90 Pr2	7,03	0,14	6,77	0,02	0,65	0,01
K P90 Pr4	6,82	0,11	6,70	0,02	0,66	0,02
T P90 st2	7,66	0,14	6,75	0,05	0,68	0,02
T P90 st4	7,77	0,12	6,75	0,03	0,67	0,02
T P90 Pr2	6,92	0,17	6,64	0,07	0,63	0,03
T P90 Pr4	6,99	0,12	6,64	0,06	0,63	0,03
K MCC102 st2	5,78	0,13	5,26	0,11	0,63	0,02
K MCC102 st4	5,06	0,11	4,98	0,06	0,63	0,02
K MCC102 Pr2	5,69	0,19	5,28	0,04	0,62	0,02
K MCC102 Pr4	5,15	0,1	5,15	0,03	0,62	0,02
T MCC102 st2	6,65	0,16	5,37	0,02	0,64	0,02
T MCC102 st4	6,29	0,21	5,28	0,03	0,67	0,02
T MCC102 Pr2	6,00	0,10	5,34	0,02	0,65	0,02
T MCC102 Pr4	5,72	0,13	5,28	0,01	0,65	0,01
K MCC200 st2	5,90	0,09	4,95	0,04	0,68	0,02
K MCC200 st4	5,69	0,13	4,77	0,03	0,68	0,03
K MCC200 Pr2	5,03	0,16	5,00	0,04	0,61	0,02
K MCC200 Pr4	4,54	0,08	4,81	0,03	0,61	0,02
T MCC200 st2	6,25	0,12	5,13	0,04	0,65	0,00
T MCC200 st4	5,91	0,16	4,97	0,02	0,69	0,03
T MCC200 Pr2	6,09	0,28	5,21	0,05	0,64	0,01
T MCC200 Pr4	6,06	0,20	5,19	0,03	0,62	0,01

Tab. 6: Hodnoty energi E_{max} , E_{lis} , PL , $LS = 5 kN$

Formulace	E_{lis} [J]		E_{max} [J]		PL [%]	
	$\emptyset E_{lis}$	S E_{lis}	$\emptyset E_{max}$	S E_{max}	$\emptyset PL$	S PL
P90	7,66	0,04	15,05	0,17	91,85	0,36
MCC102	6,23	0,06	12,96	0,27	90,20	0,29
MCC200	6,10	0,05	12,91	0,34	89,74	0,42
K P90 st2	7,38	0,04	14,87	0,18	91,55	0,24
K P90 st4	7,27	0,10	14,16	0,25	91,65	0,25
K P90 Pr2	7,42	0,03	14,44	0,15	91,25	0,18
K P90 Pr4	7,36	0,03	14,18	0,12	91,08	0,24
T P90 st2	7,43	0,05	15,10	0,15	90,82	0,28
T P90 st4	7,42	0,02	15,19	0,13	91,01	0,32
T P90 Pr2	7,27	0,10	14,20	0,21	91,31	0,32
T P90 Pr4	7,27	0,08	14,26	0,15	91,32	0,30
K MCC102 st2	5,89	0,12	11,66	0,23	89,28	0,28
K MCC102 st4	5,61	0,06	10,67	0,12	88,79	0,38
K MCC102 Pr2	5,90	0,04	11,59	0,21	89,45	0,38
K MCC102 Pr4	5,77	0,03	10,92	0,1	89,24	0,39
T MCC102 st2	6,01	0,02	12,66	0,15	89,29	0,35
T MCC102 st4	5,96	0,02	12,25	0,23	88,71	0,36
T MCC102 Pr2	5,99	0,03	11,99	0,1	89,07	0,22
T MCC102 Pr4	5,93	0,02	11,65	0,14	89,11	0,20
K MCC200 st2	5,63	0,03	11,53	0,1	87,92	0,36
K MCC200 st4	5,45	0,03	11,14	0,14	87,50	0,45
K MCC200 Pr2	5,61	0,04	10,64	0,17	89,11	0,34
K MCC200 Pr4	5,42	0,02	9,96	0,1	88,76	0,36
T MCC200 st2	5,77	0,04	12,02	0,13	88,80	0,07
T MCC200 st4	5,65	0,02	11,57	0,16	87,88	0,43
T MCC200 Pr2	5,85	0,05	11,94	0,32	88,98	0,17
T MCC200 Pr4	5,81	0,03	11,87	0,19	89,31	0,26

6.2.2 Pevnost tablet v tahu

Tab. 7: Pevnost tablet v tahu P90, LS = 5 kN

n	h [mm]	d [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	3,93	13,05	198	2,4590	$\bar{\sigma}_P = 2,2673$ $S_P = 0,2112$
2	3,94	13,00	202	2,5120	
3	3,97	13,09	171	2,0959	
4	4,03	13,05	167	2,0226	
5	3,97	13,04	171	2,1023	
6	4,00	13,03	173	2,1126	
7	3,97	13,06	184	2,2656	
8	3,97	13,04	181	2,2235	
9	3,92	13,00	214	2,6666	
10	3,97	13,05	180	2,2130	

Tab. 8: Pevnost tablet v tahu MCC102, LS = 5 kN

n	h [mm]	d [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	3,91	13,02	99	1,2386	$\bar{\sigma}_P = 1,2104$ $S_P = 0,0943$
2	3,90	13,02	102	1,2795	
3	3,93	13,05	96	1,1923	
4	3,85	13,04	89	1,1292	
5	3,95	13,06	91	1,1236	
6	3,90	13,08	96	1,1987	
7	3,89	13,03	92	1,1561	
8	3,86	13,00	112	1,4216	
9	3,96	13,05	90	1,1093	
10	3,89	13,04	100	1,2557	

Tab. 9: Pevnost tablet v tahu **MCC200**, $LS = 5$ kN

n	h [mm]	d [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	3,83	13,00	103	1,3176	$\bar{\sigma}_P = 1,1103$ $S_P = 0,0913$
2	3,94	13,03	84	1,0422	
3	3,99	13,03	84	1,0291	
4	3,93	13,04	84	1,0440	
5	3,95	13,03	83	1,0272	
6	3,90	13,09	92	1,1478	
7	3,93	13,03	88	1,0946	
8	3,93	13,04	87	1,0813	
9	3,95	13,03	91	1,1262	
10	3,89	13,04	95	1,1929	

Tab. 10: Pevnost tablet v tahu **K P90 st2**, $LS = 5$ kN

n	h [mm]	d [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	3,95	13,03	141	1,7449	$\bar{\sigma}_P = 1,8112$ $S_P = 0,0521$
2	3,91	13,03	144	1,8003	
3	3,94	13,03	148	1,8362	
4	3,90	13,03	151	1,8926	
5	3,93	13,03	143	1,7787	
6	3,92	13,03	143	1,7832	
7	3,90	13,03	148	1,8550	
8	3,87	13,03	137	1,7305	
9	3,91	13,03	148	1,8503	
10	3,83	13,01	144	1,8407	

Tab. 11: Pevnost tablet v tahu **K P90 st4**, $LS = 5 \text{ kN}$

n	h [mm]	d [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	3,92	13,03	129	1,6086	$\bar{\sigma}_P = 1,6863$ $S_P = 0,0707$
2	3,90	13,02	138	1,7310	
3	3,84	13,04	127	1,6155	
4	3,88	13,03	133	1,6756	
5	3,84	13,03	133	1,6931	
6	3,89	13,03	132	1,6587	
7	3,89	13,03	132	1,6587	
8	3,87	13,02	133	1,6812	
9	3,87	13,03	133	1,6800	
10	3,84	13,02	146	1,8600	

Tab. 12: Pevnost tablet v tahu **K P90 Pr2**, $LS = 5 \text{ kN}$

n	h [mm]	d [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	3,86	13,03	178	2,2542	$\bar{\sigma}_P = 2,2150$ $S_P = 0,0600$
2	3,93	13,02	166	2,0664	
3	3,96	13,02	177	2,1866	
4	3,91	13,02	181	2,2646	
5	3,91	13,02	174	2,1770	
6	3,91	13,06	178	2,2202	
7	3,94	13,02	180	2,2349	
8	3,91	13,01	179	2,2413	
9	3,86	13,02	177	2,2432	
10	3,85	13,02	178	2,2618	

Tab. 13: Pevnost tablet v tahu **K P90 Pr4**, $LS = 5 \text{ kN}$

n	h [mm]	d [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	3,93	13,02	168	2,0913	$\bar{\sigma}_P = 2,1521$ $S_P = 0,0646$
2	3,89	13,02	168	2,1128	
3	3,90	13,02	172	2,1575	
4	3,91	13,02	172	2,1520	
5	3,89	13,02	181	2,2762	
6	3,92	13,02	176	2,1964	
7	3,89	13,03	176	2,2117	
8	3,86	13,02	170	2,1545	
9	3,91	13,02	164	2,0519	
10	3,86	13,02	167	2,1165	

Tab. 14: Pevnost tablet v tahu **T P90 st2**, $LS = 5 \text{ kN}$

n	h [mm]	d [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	3,91	13,04	173	2,1612	$\bar{\sigma}_P = 2,1686$ $S_P = 0,0397$
2	3,89	13,01	179	2,2528	
3	3,89	13,01	171	2,1521	
4	3,89	13,03	174	2,1865	
5	3,94	13,02	176	2,1853	
6	3,93	13,02	175	2,1784	
7	3,86	13,03	173	2,1909	
8	3,90	13,01	170	2,1341	
9	3,93	13,02	171	2,1286	
10	3,93	13,02	170	2,1161	

Tab. 15: Pevnost tablet v tahu **T P90 st4**, $LS = 5 \text{ kN}$

n	h [mm]	d [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	3,89	13,03	176	2,2117	$\bar{\sigma}_P = 2,1727$ $S_P = 0,0422$
2	3,92	13,01	168	2,0982	
3	3,89	13,01	171	2,1521	
4	3,89	13,01	176	2,2151	
5	3,86	13,01	173	2,1942	
6	3,87	13,02	171	2,1616	
7	3,89	13,04	174	2,1849	
8	3,89	13,01	172	2,1647	
9	3,87	13,01	176	2,2265	
10	3,93	13,01	170	2,1178	

Tab. 16: Pevnost tablet v tahu **T P90 Pr2**, $LS = 5 \text{ kN}$

n	h [mm]	d [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	3,91	13,01	190	2,3790	$\bar{\sigma}_P = 2,3478$ $S_P = 0,1052$
2	3,91	13,03	198	2,4754	
3	3,90	13,01	192	2,4102	
4	3,86	13,02	195	2,4714	
5	3,89	13,01	191	2,4038	
6	3,91	13,01	187	2,3415	
7	3,93	13,03	176	2,1892	
8	3,94	13,03	183	2,2704	
9	3,93	13,02	175	2,1784	
10	3,90	13,02	188	2,3582	

Tab. 17: Pevnost tablet v tahu **T P90 Pr4**, $LS = 5 \text{ kN}$

n	h [mm]	d [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	3,87	13,01	202	2,5554	$\bar{\sigma}_P = 2,4331$ $S_P = 0,0789$
2	3,85	13,01	195	2,4797	
3	3,83	13,02	194	2,4779	
4	3,91	13,02	195	2,4398	
5	3,89	13,02	199	2,5026	
6	3,92	13,02	183	2,2838	
7	3,95	13,02	191	2,3655	
8	3,88	13,01	193	2,4353	
9	3,90	13,00	188	2,3618	
10	3,89	13,01	193	2,4290	

Tab. 18: Pevnost tablet v tahu **K MCC102 st2**, $LS = 5 \text{ kN}$

n	h [mm]	d [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	3,90	13,05	55	0,6883	$\bar{\sigma}_P = 0,7223$ $S_P = 0,0241$
2	3,89	13,05	58	0,7277	
3	3,86	13,05	56	0,7081	
4	3,87	13,05	58	0,7315	
5	3,92	13,05	56	0,6973	
6	3,86	13,04	58	0,7339	
7	4,01	13,04	59	0,7187	
8	4,00	13,04	61	0,7449	
9	3,95	13,06	57	0,7038	
10	3,88	13,03	61	0,7685	

Tab. 19: Pevnost tablet v tahu **K MCC102 st4**, $LS = 5 \text{ kN}$

n	h [mm]	d [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	3,79	13,05	39	0,5022	$\bar{\sigma}_P = 0,4642$ $S_P = 0,0223$
2	3,87	13,06	37	0,4663	
3	3,86	13,07	35	0,4419	
4	3,85	13,06	35	0,4434	
5	3,83	13,06	35	0,4457	
6	3,93	13,06	35	0,4343	
7	3,82	13,06	37	0,4724	
8	3,74	13,04	37	0,4832	
9	3,73	13,05	37	0,4842	
10	3,85	13,06	37	0,4687	

Tab. 20: Pevnost tablet v tahu **K MCC102 Pr2**, $LS = 5 \text{ kN}$

n	h [mm]	d [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	3,89	13,04	72	0,9041	$\bar{\sigma}_P = 0,9379$ $S_P = 0,0528$
2	3,76	13,03	69	0,8971	
3	3,89	13,04	74	0,9292	
4	3,88	13,03	70	0,8819	
5	3,93	13,03	74	0,9204	
6	3,88	13,02	74	0,9330	
7	3,87	13,03	85	1,0737	
8	3,86	13,02	75	0,9505	
9	3,91	13,02	76	0,9509	
10	3,86	13,02	74	0,9379	

Tab. 21: Pevnost tablet v tahu **K MCC102 Pr4**, $LS = 5\text{ kN}$

n	h [mm]	d [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	3,88	13,03	61	0,7685	$\bar{\sigma}_P = 0,7712$ $S_P = 0,0381$
2	3,89	13,04	58	0,7283	
3	3,94	13,04	59	0,7314	
4	3,94	13,04	64	0,7934	
5	3,88	13,03	61	0,7685	
6	3,85	13,03	63	0,7999	
7	3,84	13,03	60	0,7638	
8	3,89	13,05	57	0,7152	
9	3,83	13,04	64	0,8162	
10	3,85	13,01	65	0,8266	

Tab. 22: Pevnost tablet v tahu **T MCC102 st2**, $LS = 5\text{ kN}$

n	h [mm]	d [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	3,78	13,00	91	1,1795	$\bar{\sigma}_P = 1,0493$ $S_P = 0,0564$
2	3,83	13,01	87	1,1121	
3	3,83	13,02	80	1,0218	
4	3,84	13,02	82	1,0447	
5	3,79	13,02	82	1,0584	
6	3,83	13,03	80	1,0211	
7	3,87	13,01	82	1,0374	
8	3,85	13,02	79	1,0038	
9	3,83	13,04	78	0,9948	
10	3,84	13,02	80	1,0192	

Tab. 23: Pevnost tablet v tahu *T MCC102 st4*, $LS = 5 \text{ kN}$

n	h [mm]	d [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	3,78	13,06	76	0,9806	$\bar{\sigma}_P = 0,8712$ $S_P = 0,0516$
2	3,82	13,01	73	0,9356	
3	3,83	13,04	70	0,8927	
4	3,83	13,04	69	0,8800	
5	3,87	13,02	67	0,8469	
6	3,87	13,03	67	0,8463	
7	3,86	13,02	66	0,8365	
8	3,85	13,03	65	0,8253	
9	3,82	13,03	65	0,8318	
10	3,86	13,02	66	0,8365	

Tab. 24: Pevnost tablet v tahu *T MCC102 Pr2*, $LS = 5 \text{ kN}$

n	h [mm]	d [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	3,82	13,01	102	1,3073	$\bar{\sigma}_P = 1,1858$ $S_P = 0,0513$
2	3,91	13,03	94	1,1752	
3	3,91	13,03	97	1,2127	
4	3,91	13,03	96	1,2002	
5	3,89	13,02	93	1,1696	
6	3,89	13,03	93	1,1687	
7	3,89	13,02	95	1,1947	
8	3,91	13,03	92	1,1502	
9	3,89	13,02	93	1,1696	
10	3,96	13,04	90	1,1101	

Tab. 25: Pevnost tablet v tahu *T MCC102 Pr4*, $LS = 5$ kN

n	h [mm]	d [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	3,86	13,02	87	1,1026	$\bar{\sigma}_P = 1,0526$ $S_P = 0,0326$
2	3,85	13,02	84	1,0674	
3	3,83	13,02	86	1,0985	
4	3,85	13,04	80	1,0150	
5	3,87	13,04	81	1,0223	
6	3,88	13,03	84	1,0583	
7	3,85	13,03	84	1,0665	
8	3,87	13,03	83	1,0484	
9	3,83	13,03	79	1,0083	
10	3,81	13,03	81	1,0392	

Tab. 26: Pevnost tablet v tahu *K MCC200 st2*, $LS = 5$ kN

n	h [mm]	d [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	3,83	13,05	29	0,3696	$\bar{\sigma}_P = 0,3109$ $S_P = 0,0274$
2	3,86	13,06	27	0,3411	
3	3,86	13,07	25	0,3159	
4	3,87	13,07	25	0,3148	
5	3,87	13,06	24	0,3022	
6	3,88	13,07	23	0,2891	
7	3,87	13,07	23	0,2896	
8	3,92	13,07	24	0,2984	
9	3,91	13,07	25	0,3116	
10	3,88	13,07	22	0,2763	

Tab. 27: Pevnost tablet v tahu **K MCC200 st4**, $LS = 5 \text{ kN}$

n	h [mm]	d [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	3,82	13,06	16	0,2043	$\bar{\sigma}_P = 0,1974$ $S_P = 0,0134$
2	3,87	13,07	17	0,2141	
3	3,88	13,08	15	0,1884	
4	3,84	13,1	14	0,1775	
5	3,83	13,07	17	0,2158	
6	3,86	13,09	16	0,2020	
7	3,84	13,09	15	0,1901	
8	3,84	13,07	16	0,2027	
9	3,83	13,08	14	0,1781	
10	3,88	13,08	16	0,2008	

Tab. 28: Pevnost tablet v tahu **K MCC200 Pr2**, $LS = 5 \text{ kN}$

n	h [mm]	d [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	3,89	13,09	44	0,5504	$\bar{\sigma}_P = 0,5764$ $S_P = 0,0292$
2	3,9	13,06	44	0,5502	
3	3,95	13,05	45	0,5560	
4	4,02	13,04	49	0,5954	
5	3,85	13,04	50	0,6344	
6	3,89	13,06	43	0,5391	
7	3,96	13,05	47	0,5793	
8	3,88	13,05	48	0,6038	
9	3,79	13,06	45	0,5791	
10	3,9	13,04	46	0,5761	

Tab. 29: Pevnost tablet v tahu **K MCC200 Pr4**, $LS = 5 \text{ kN}$

n	h [mm]	d [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	3,88	13,06	33	0,4148	$\bar{\sigma}_P = 0,4248$ $S_P = 0,0172$
2	3,87	13,04	34	0,4291	
3	3,83	13,06	33	0,4202	
4	3,88	13,05	32	0,4025	
5	3,83	13,06	34	0,4329	
6	3,89	13,06	33	0,4137	
7	3,85	13,05	35	0,4437	
8	3,86	13,06	32	0,4043	
9	3,86	13,05	34	0,4299	
10	3,85	13,03	36	0,4571	

Tab. 30: Pevnost tablet v tahu **T MCC200 st2**, $LS = 5 \text{ kN}$

n	h [mm]	d [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	3,9	13,04	50	0,6262	$\bar{\sigma}_P = 0,6037$ $S_P = 0,0202$
2	3,91	13,05	50	0,6241	
3	3,87	13,04	48	0,6054	
4	3,85	13,06	49	0,6217	
5	3,83	13,04	48	0,6112	
6	3,85	13,05	48	0,6090	
7	3,91	13,05	46	0,5742	
8	3,88	13,06	45	0,5661	
9	3,85	13,06	47	0,5954	
10	3,88	13,04	48	0,6033	

Tab. 31: Pevnost tablet v tahu *T MCC200 st4*, $LS = 5 \text{ kN}$

n	h [mm]	d [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	3,81	13,07	30	0,3837	$\bar{\sigma}_P = 0,4092$ $S_P = 0,0363$
2	3,897	13,06	31	0,3880	
3	3,84	13,07	32	0,4064	
4	3,84	13,06	31	0,3934	
5	3,85	13,07	30	0,3800	
6	3,79	13,04	38	0,4886	
7	3,83	13,05	32	0,4081	
8	3,86	13,06	30	0,3793	
9	3,83	13,05	36	0,4584	
10	3,85	13,06	32	0,4057	

Tab. 32: Pevnost tablet v tahu *T MCC200 Pr2*, $LS = 5 \text{ kN}$

n	h [mm]	d [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	3,85	13,03	76	0,9650	$\bar{\sigma}_P = 0,8726$ $S_P = 0,0458$
2	3,82	13,03	71	0,9086	
3	3,85	13,04	68	0,8627	
4	3,84	13,03	71	0,9038	
5	3,89	13,04	72	0,9041	
6	3,87	13,04	67	0,8456	
7	3,88	13,05	66	0,8302	
8	3,85	13,04	66	0,8373	
9	3,86	13,04	65	0,8225	
10	3,87	13,04	67	0,8456	

Tab. 33: Pevnost tablet v tahu *T MCC200 Pr4*, $LS = 5 \text{ kN}$

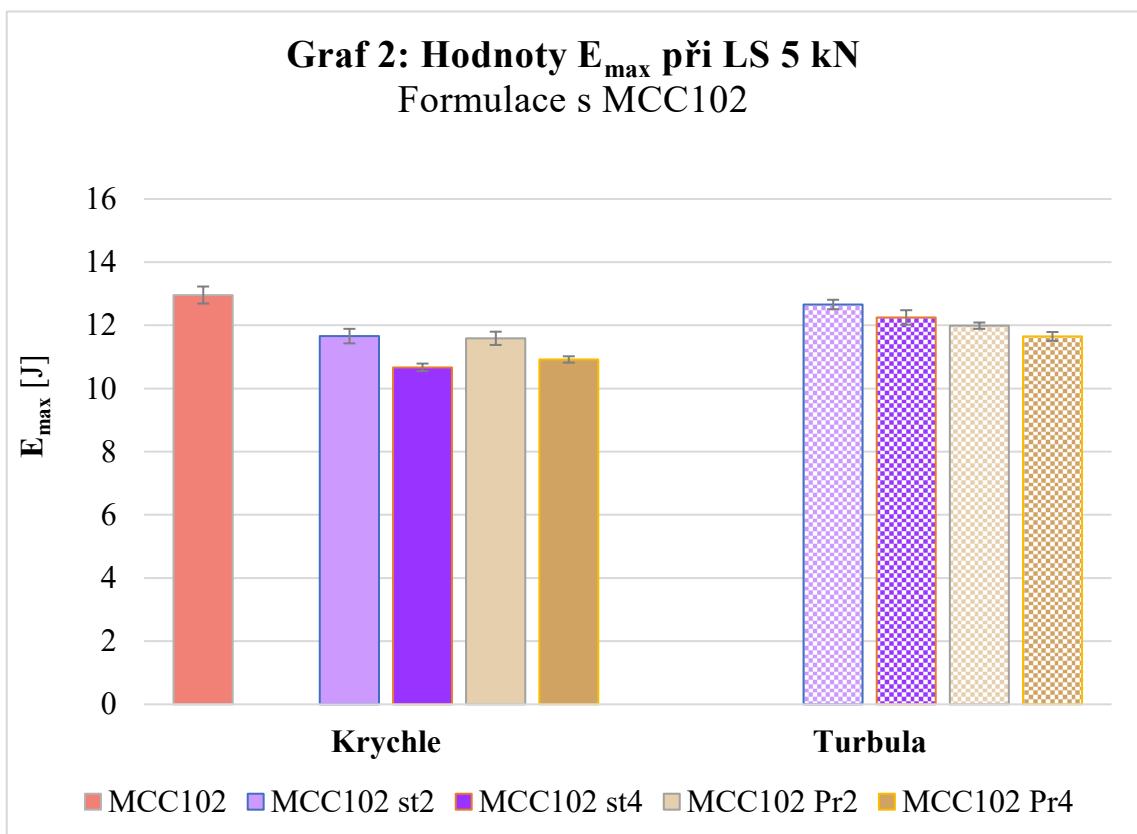
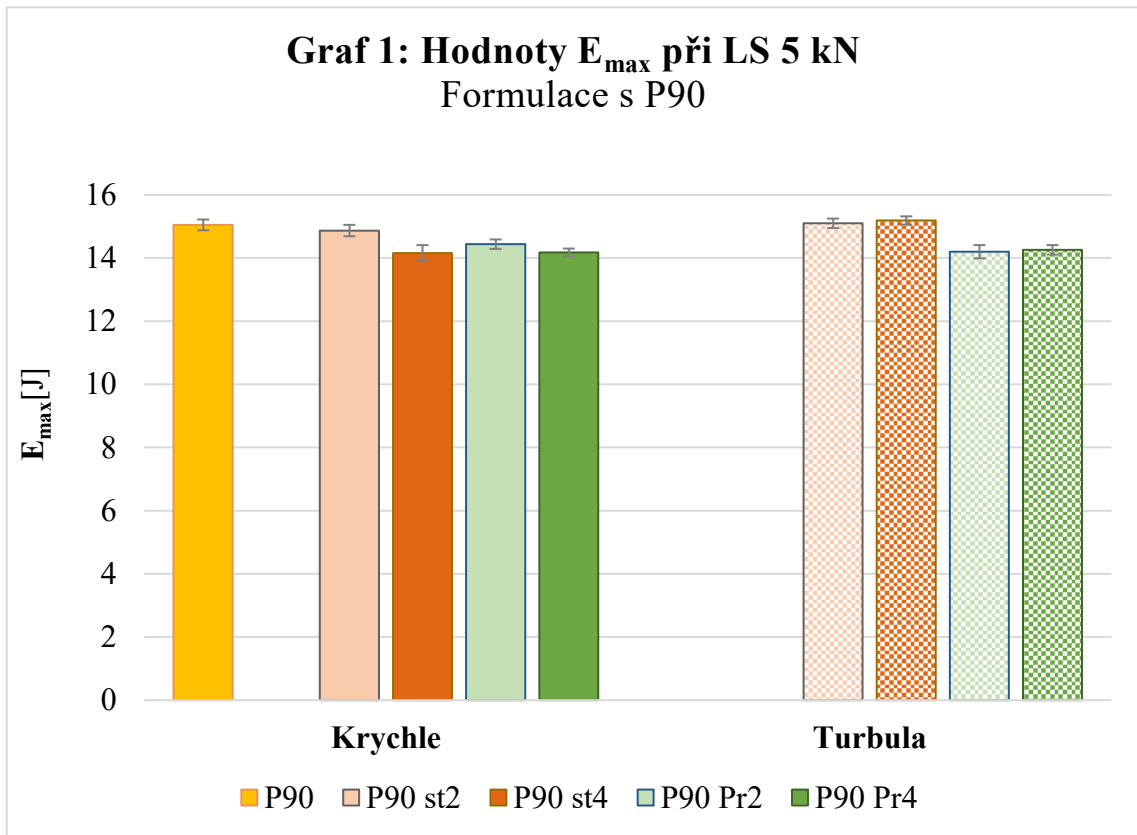
n	h [mm]	d [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	3,84	13,04	65	0,8268	$\bar{\sigma}_P = 0,8292$ $S_P = 0,0221$
2	3,84	13,03	67	0,8529	
3	3,84	13,04	69	0,8777	
4	3,84	13,04	64	0,8141	
5	3,81	13,04	64	0,8205	
6	3,83	13,04	65	0,8290	
7	3,85	13,05	63	0,7987	
8	3,83	13,04	65	0,8290	
9	3,84	13,04	64	0,8141	
10	3,83	13,04	65	0,8290	

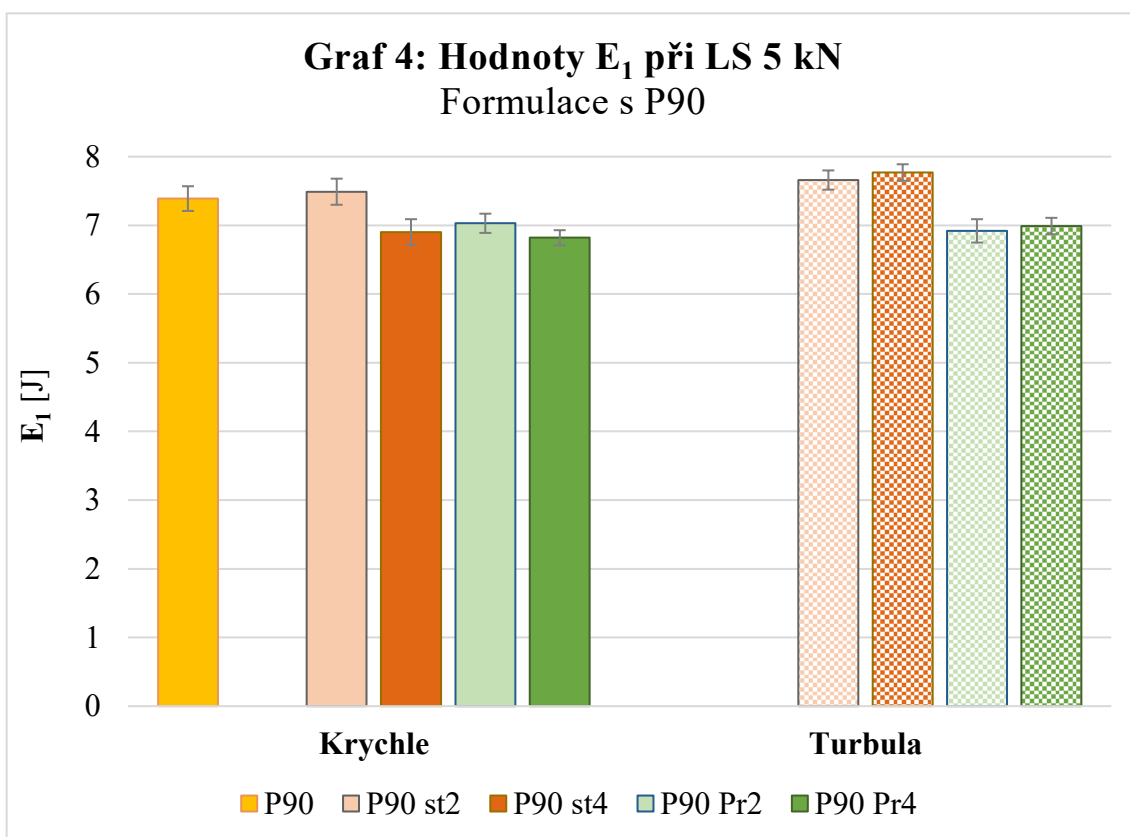
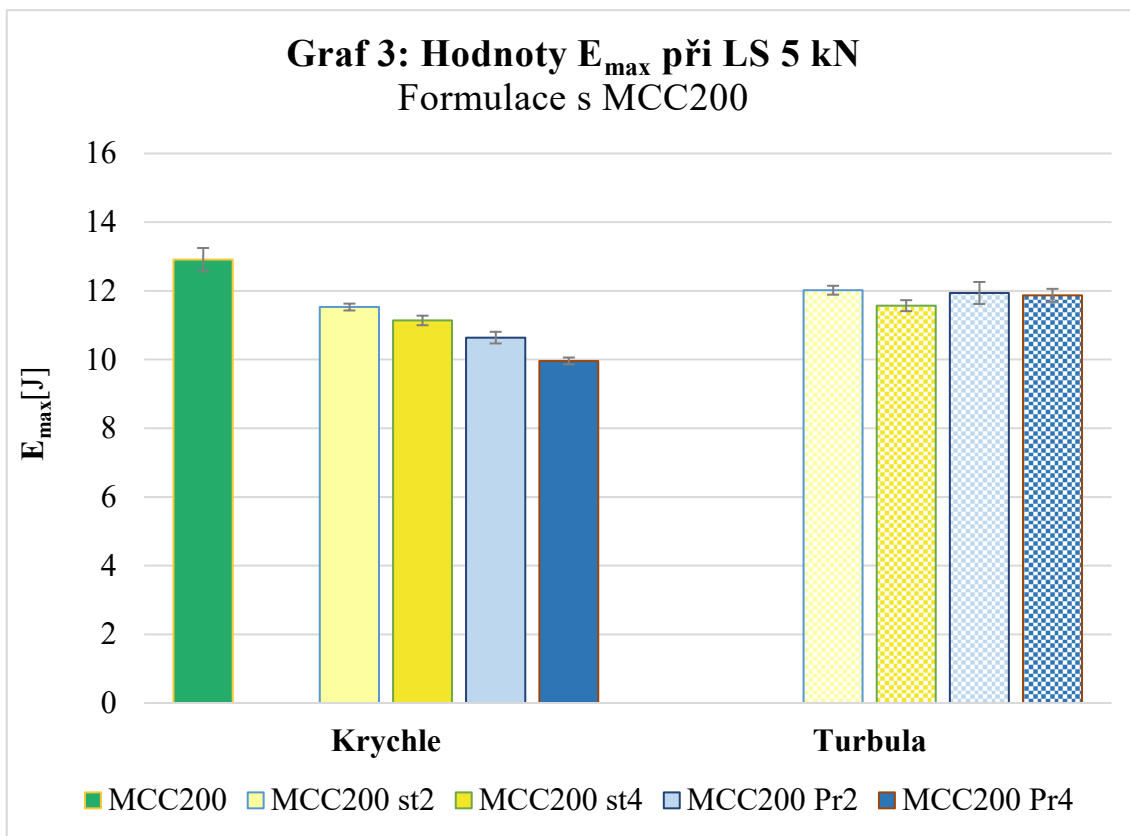
6.2.3 Hodnoty LSR

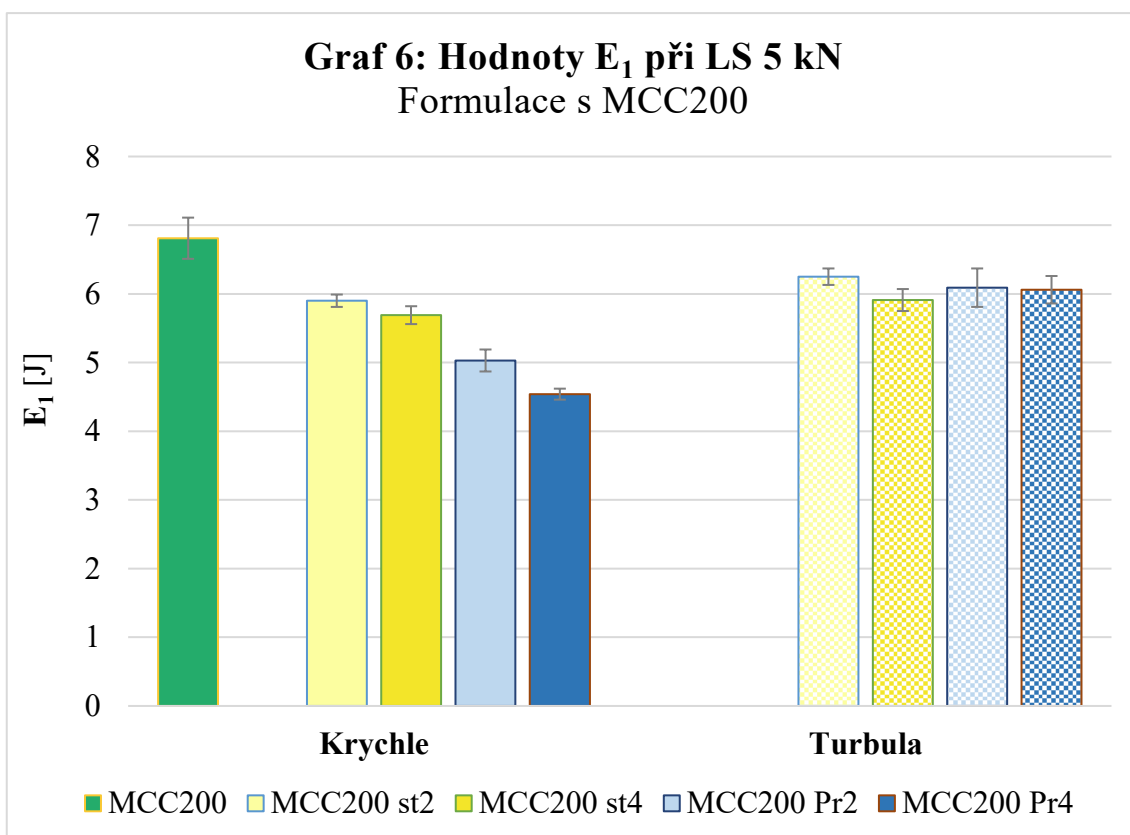
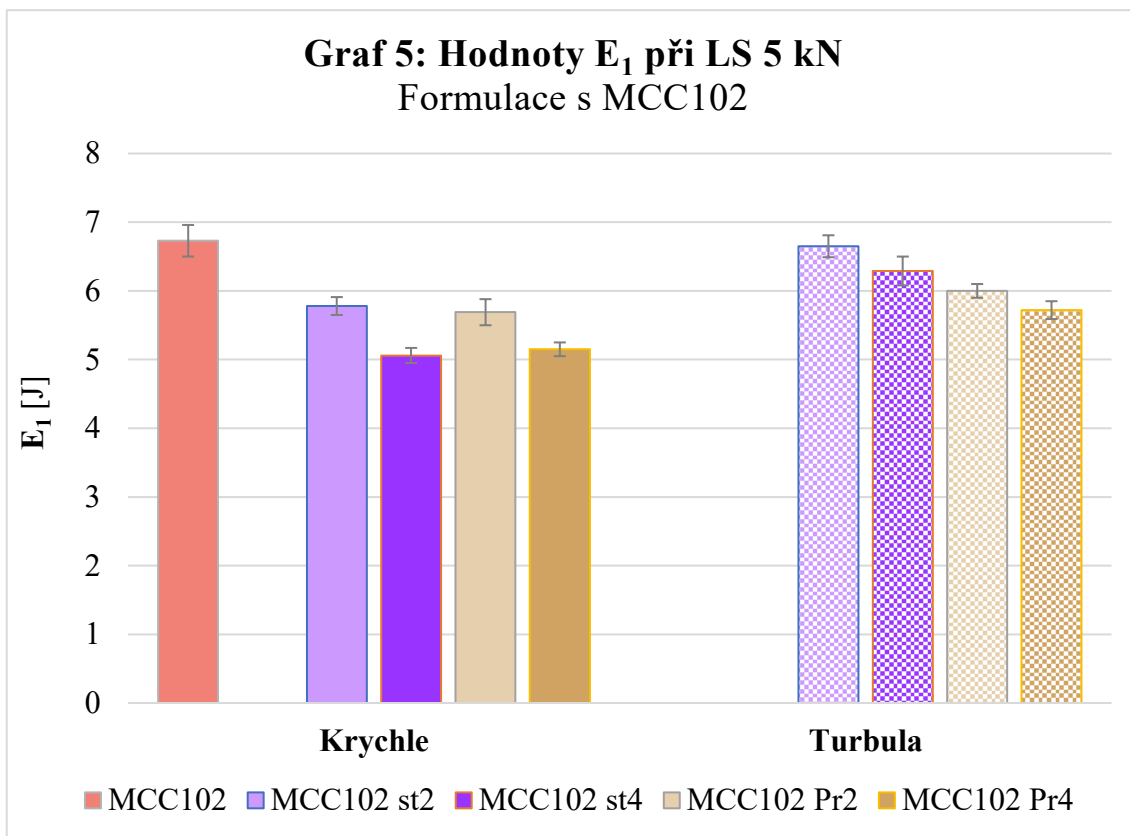
Tab. 34: Hodnoty LSR

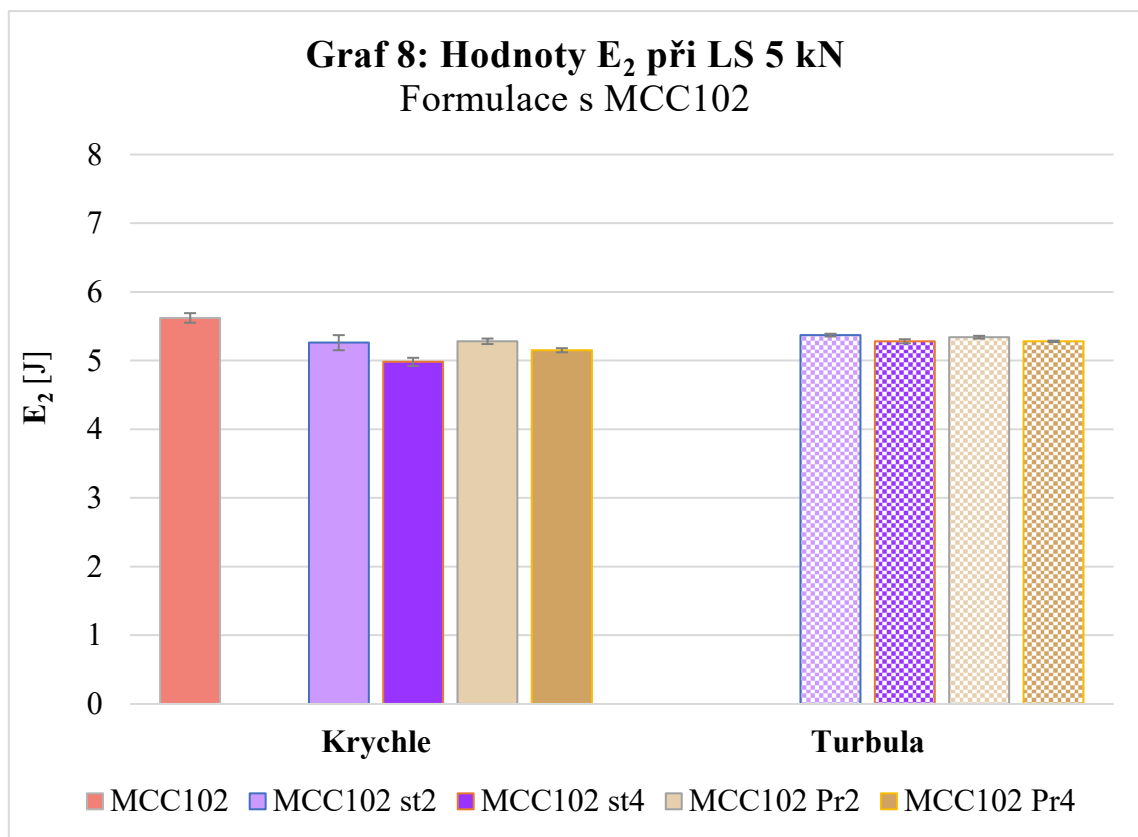
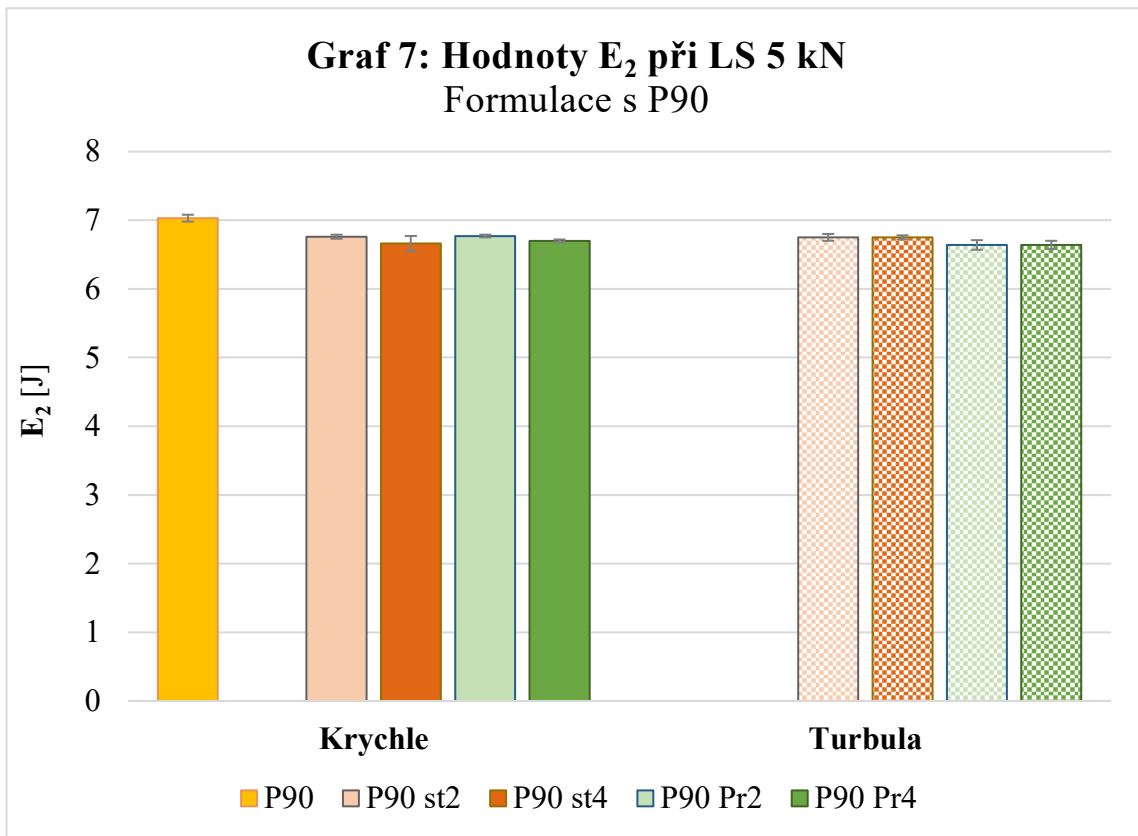
KRYCHLE			TURBULA		
formulace	LSR	s LSR	formulace	LSR	s LSR
K P90 st2	0,20	0,08	T P90 st2	0,04	0,09
K P90 st4	0,26	0,08	T P90 st4	0,04	0,09
K P90 Pr2	0,02	0,09	T P90 Pr2	-0,04	0,11
K P90 Pr4	0,05	0,09	T P90 Pr4	-0,07	0,11
K MCC102 st2	0,40	0,05	T MCC102 st2	0,13	0,08
K MCC102 st4	0,62	0,04	T MCC102 st4	0,28	0,07
K MCC102 Pr2	0,23	0,07	T MCC102 Pr2	0,02	0,09
K MCC102 Pr4	0,36	0,06	T MCC102 Pr4	0,13	0,07
K MCC200 st2	0,72	0,03	T MCC200 st2	0,46	0,05
K MCC200 st4	0,82	0,02	T MCC200 st4	0,63	0,04
K MCC200 Pr2	0,48	0,05	T MCC200 Pr2	0,21	0,08
K MCC200 Pr4	0,62	0,04	T MCC200 Pr4	0,25	0,06

6.3 Grafy

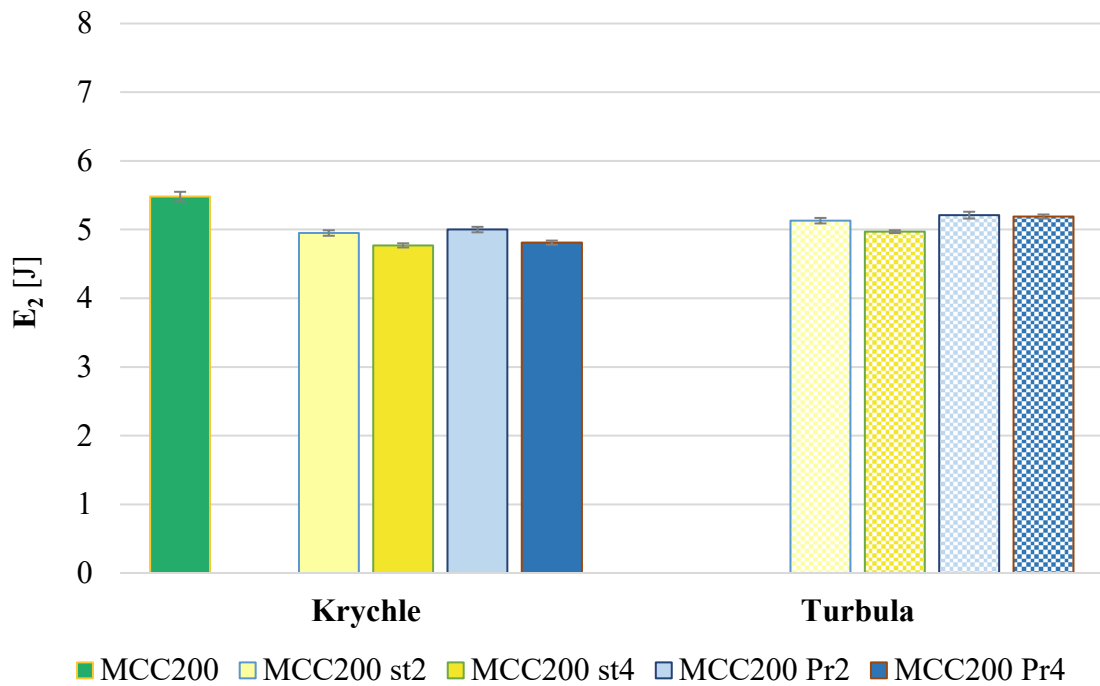




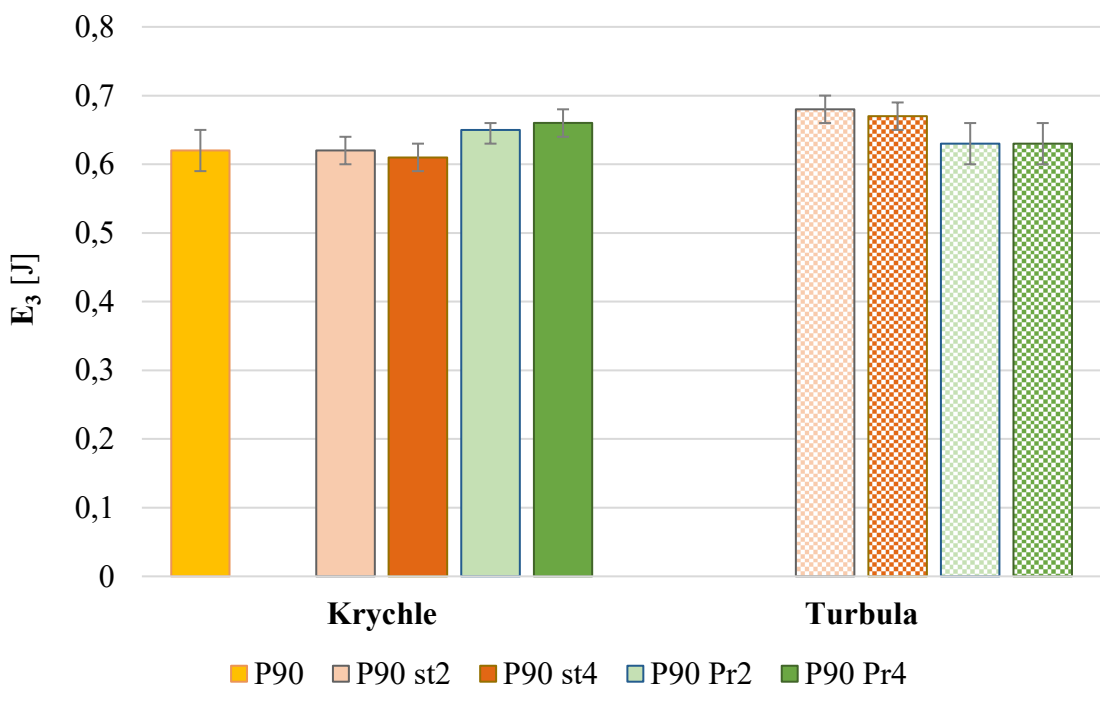




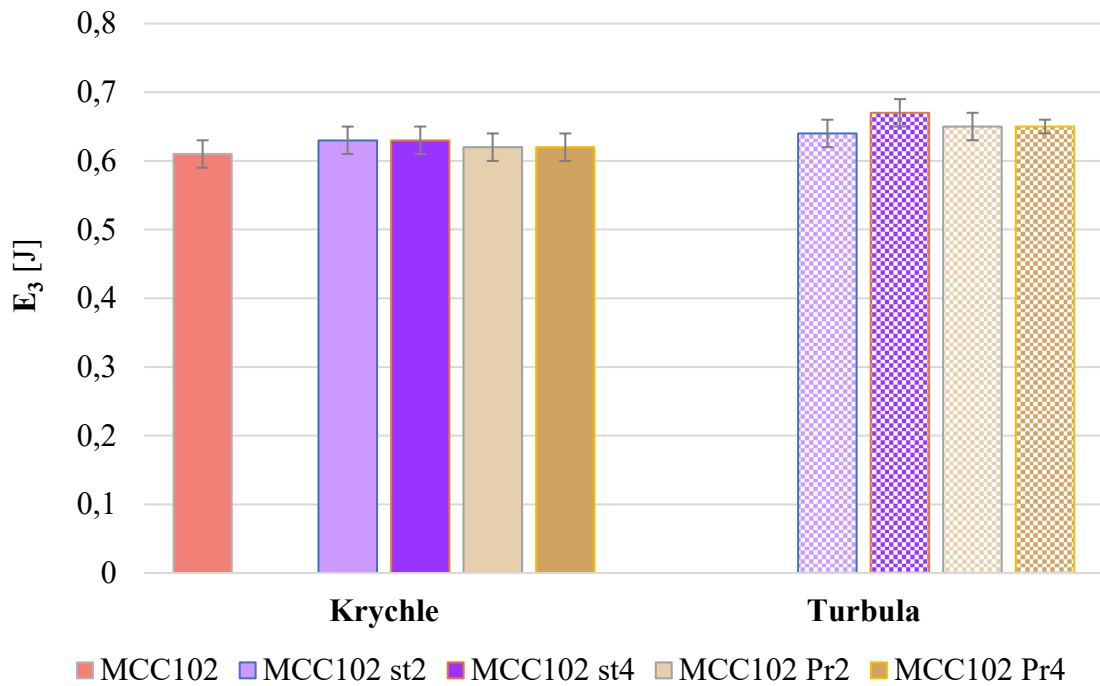
Graf 9: Hodnoty E_2 při LS 5 kN
Formulace s MCC200



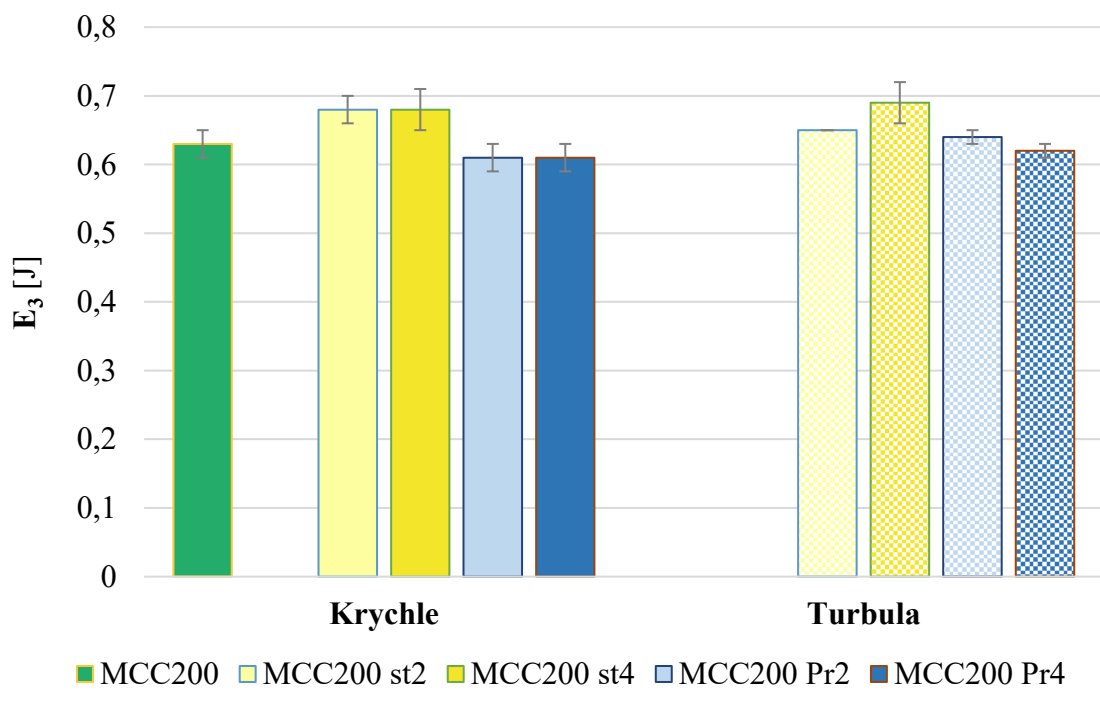
Graf 10: Hodnoty E_3 při LS 5 kN
Formulace s P90



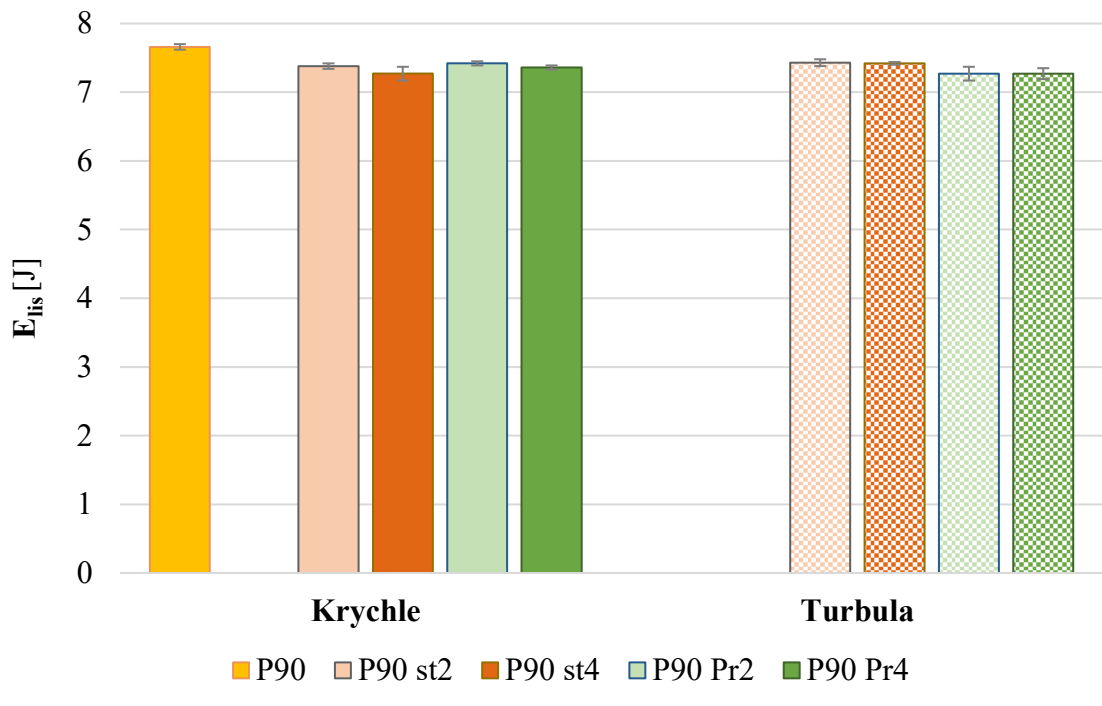
Graf 11: Hodnoty E_3 při LS 5 kN
Formulace s MCC102



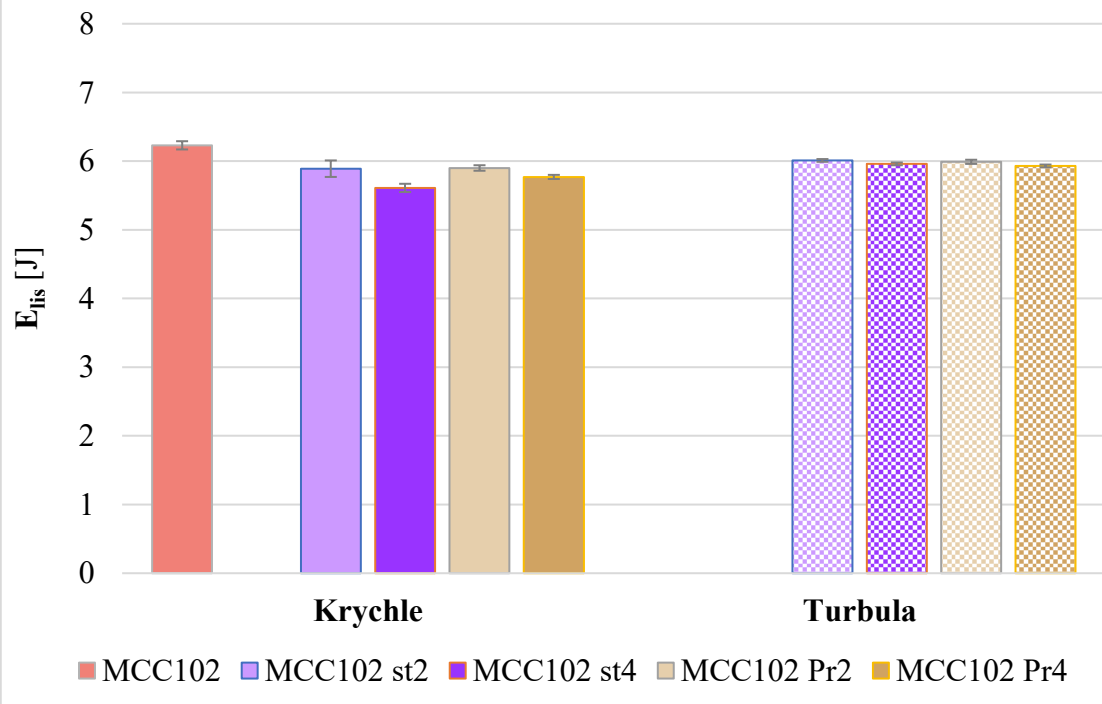
Graf 12: Hodnoty E_3 při LS 5 kN
Formulace s MCC200



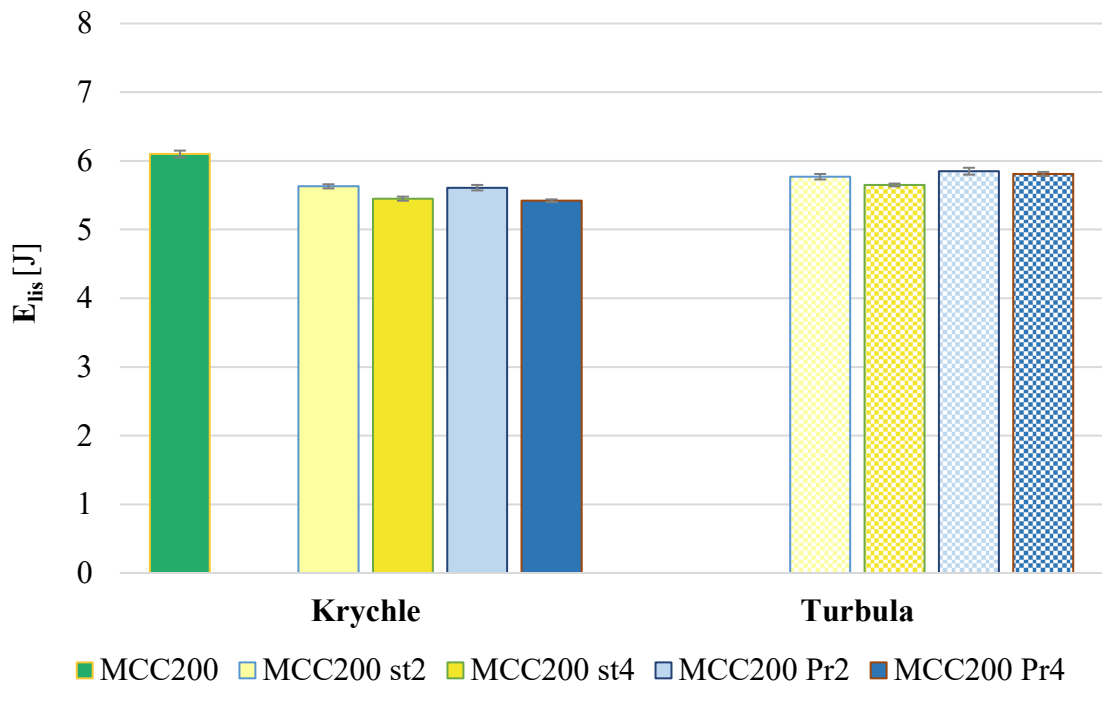
Graf 13: Hodnoty E_{lis} při LS 5 kN
Formulace s P90



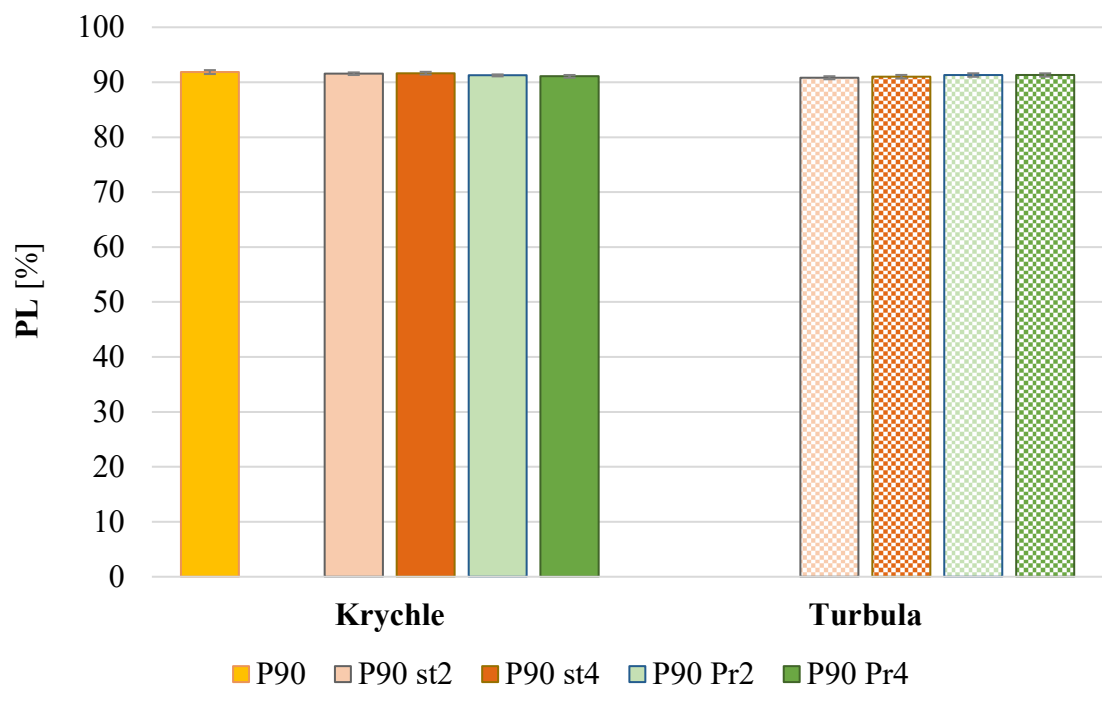
Graf 14: Hodnoty E_{lis} při LS 5 kN
Formulace s MCC102

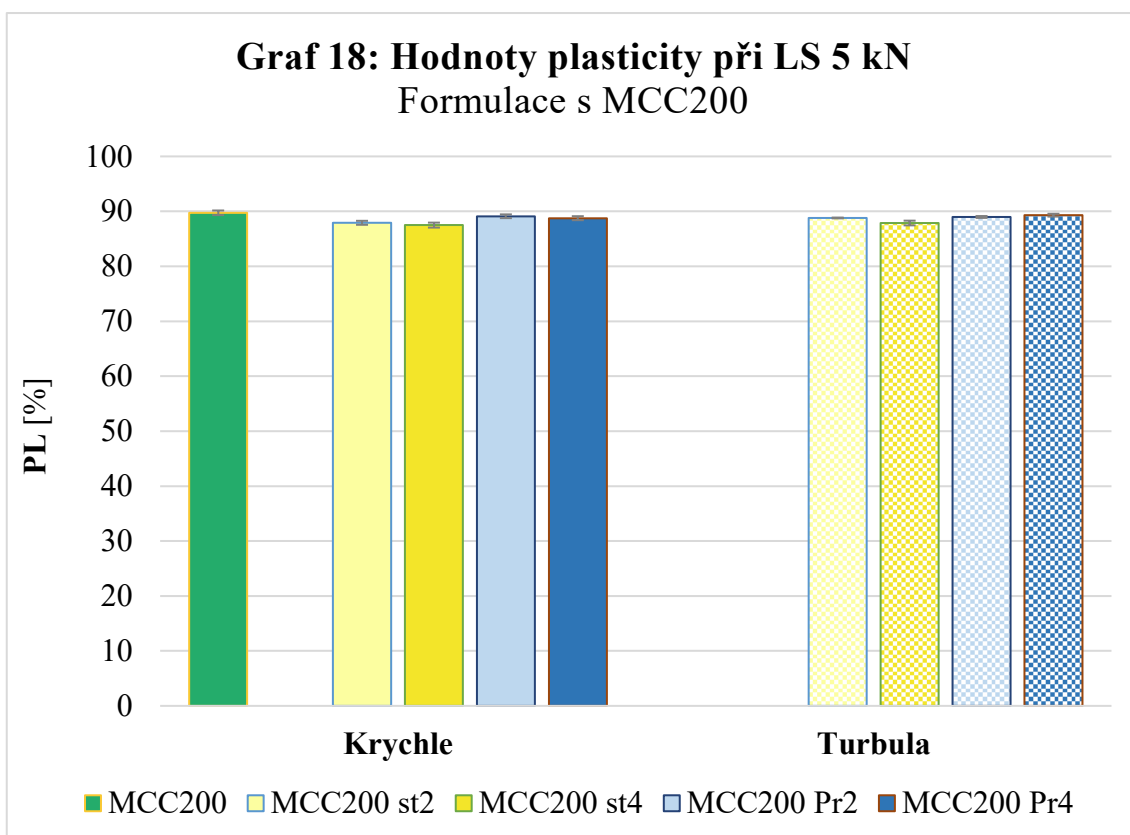
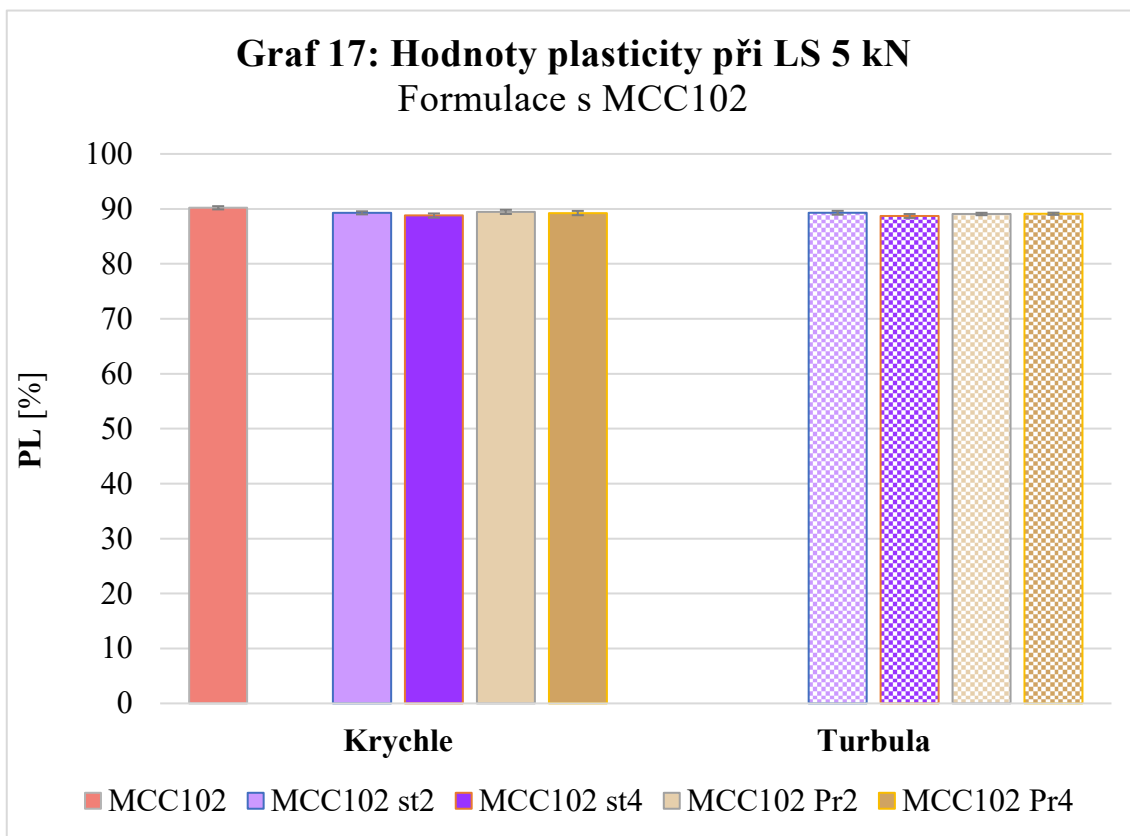


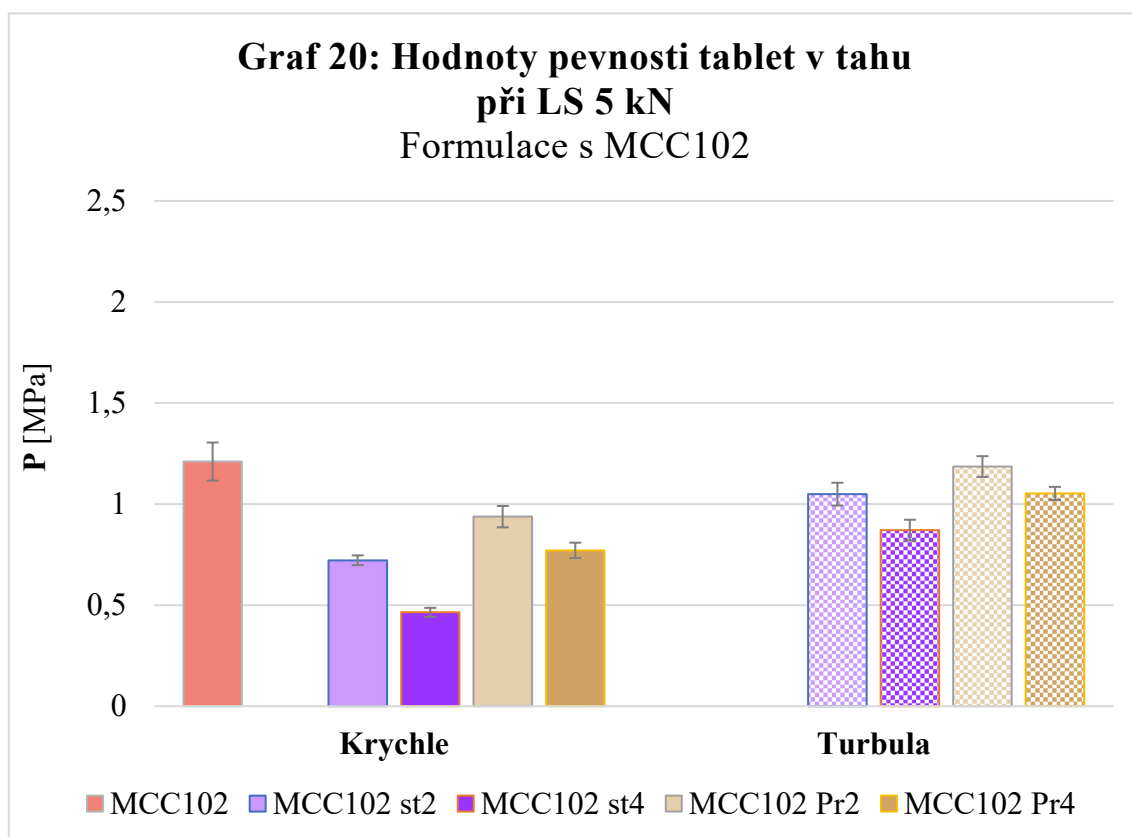
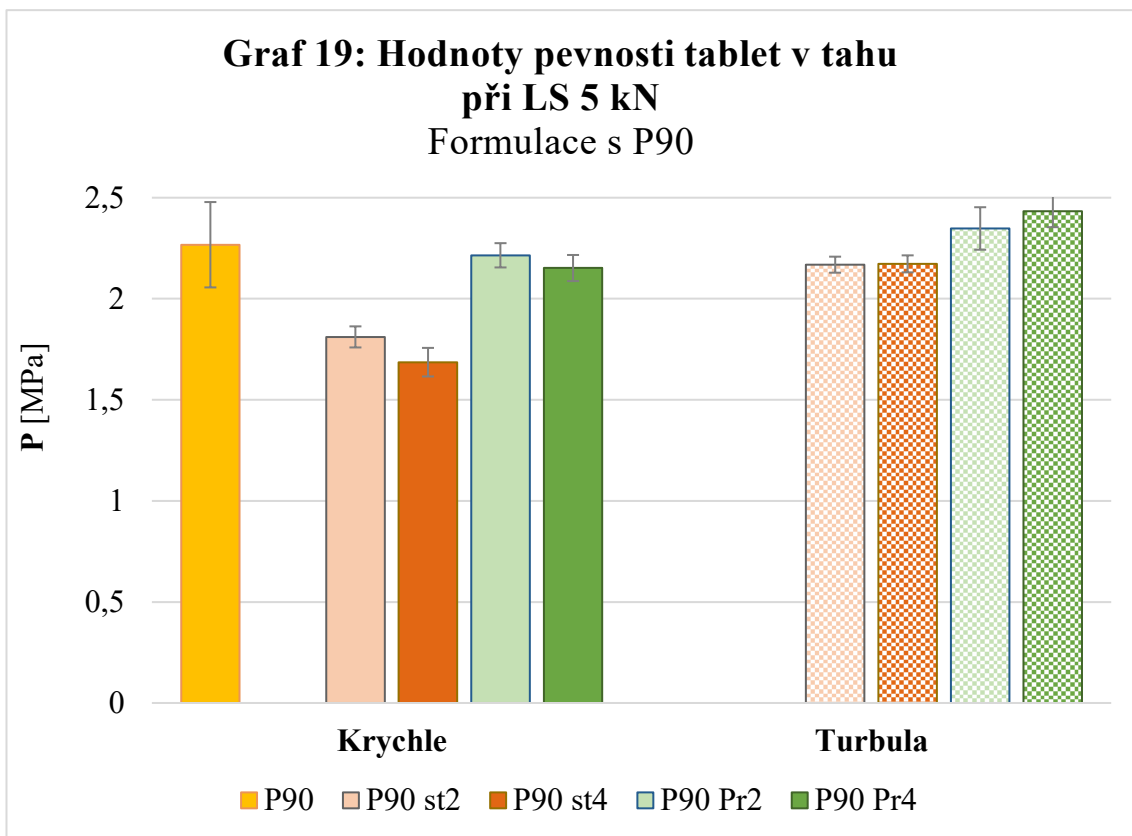
Graf 15: Hodnoty E_{lis} při LS 5 kN
Formulace s MCC200



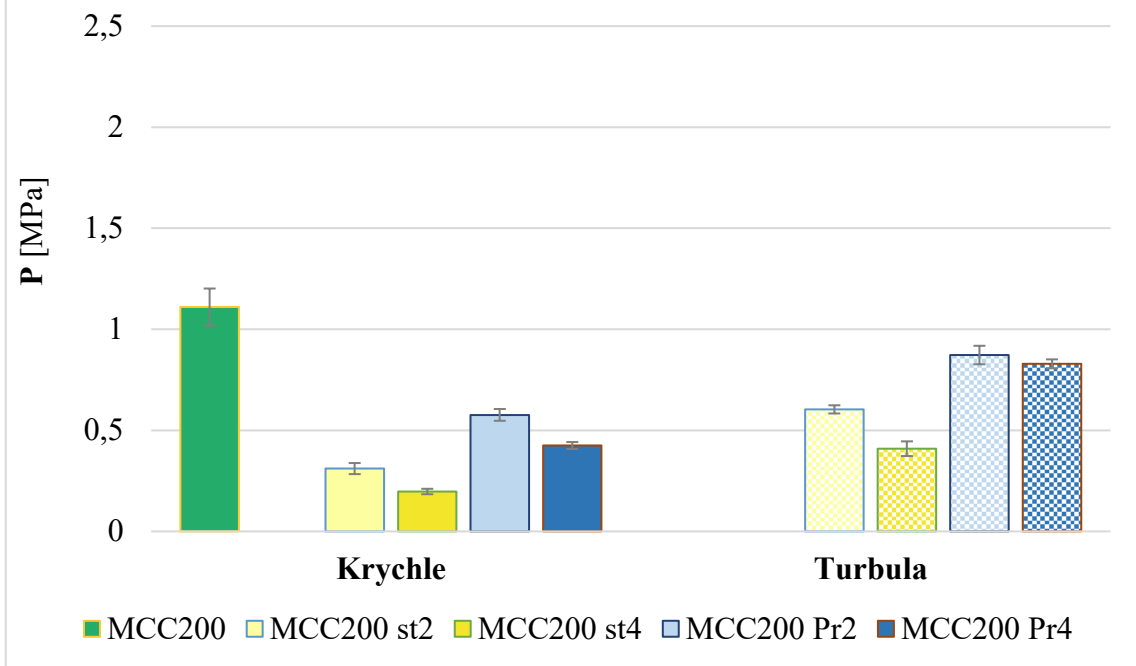
Graf 16: Hodnoty plasticity při LS 5 kN
Formulace s P90



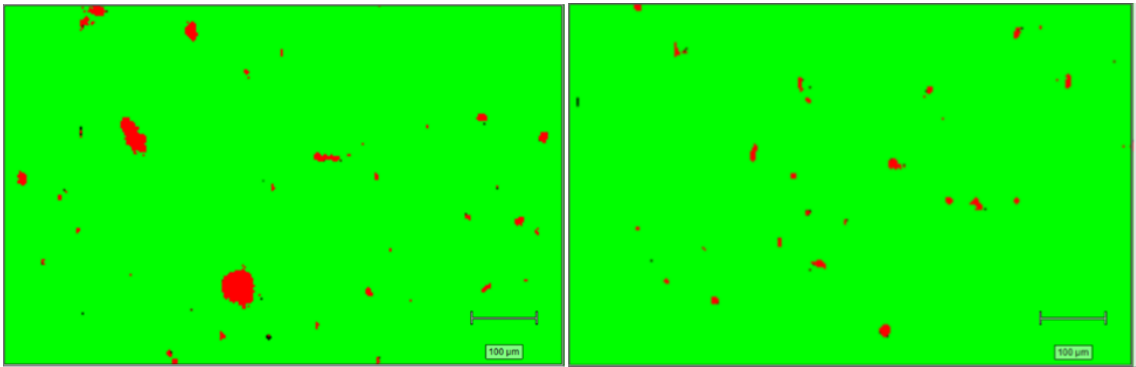




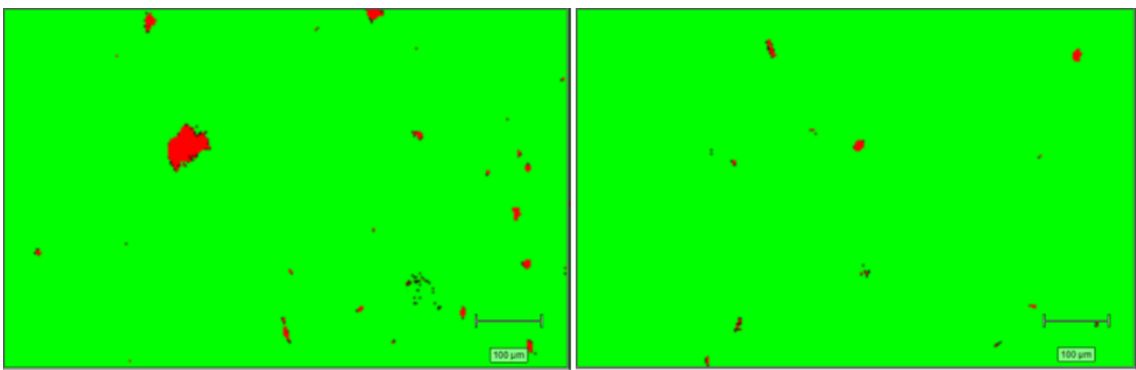
**Graf 21: Hodnoty pevnosti tablet v tahu
při LS 5 kN
Formulace s MCC200**



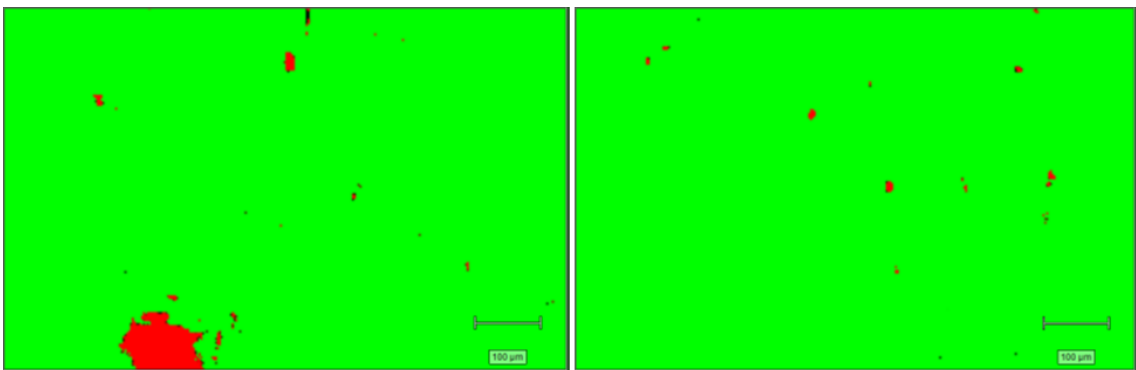
6.4 Obrázky



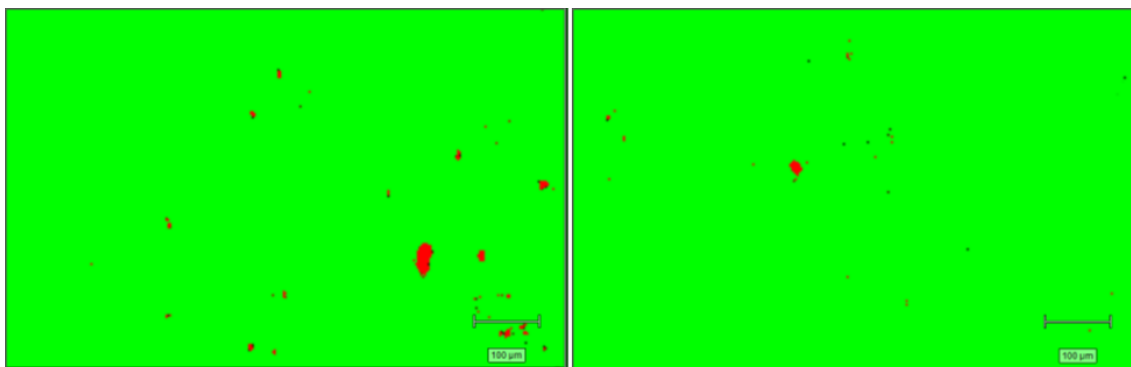
Obr. 14: Ramanovo mapování vzorků K P90 st2 vlevo a K P90 st4 vpravo



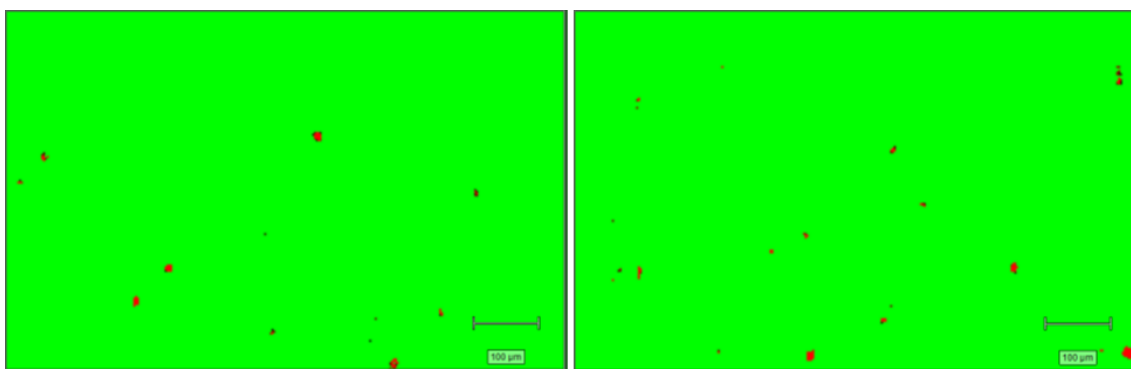
Obr. 15: Ramanovo mapování vzorků T P90 st4 vlevo a T P90 st4 vpravo



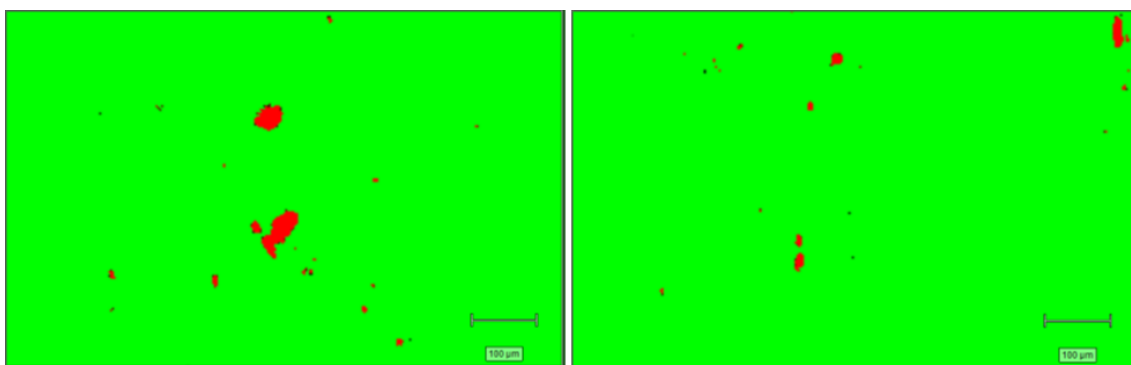
Obr. 16: Ramanovo mapování vzorků K MCC102 st2 vlevo a K MCC102 st4 vpravo



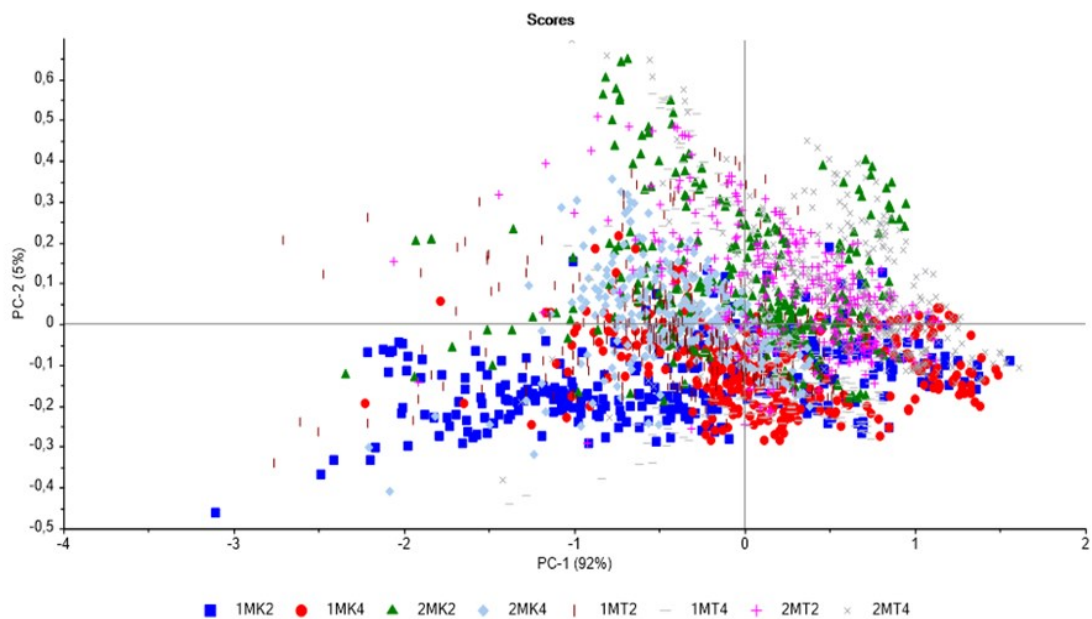
Obr. 17: Ramanovo mapování vzorků T MCC102 st2 vlevo a T MCC102 st4 vpravo



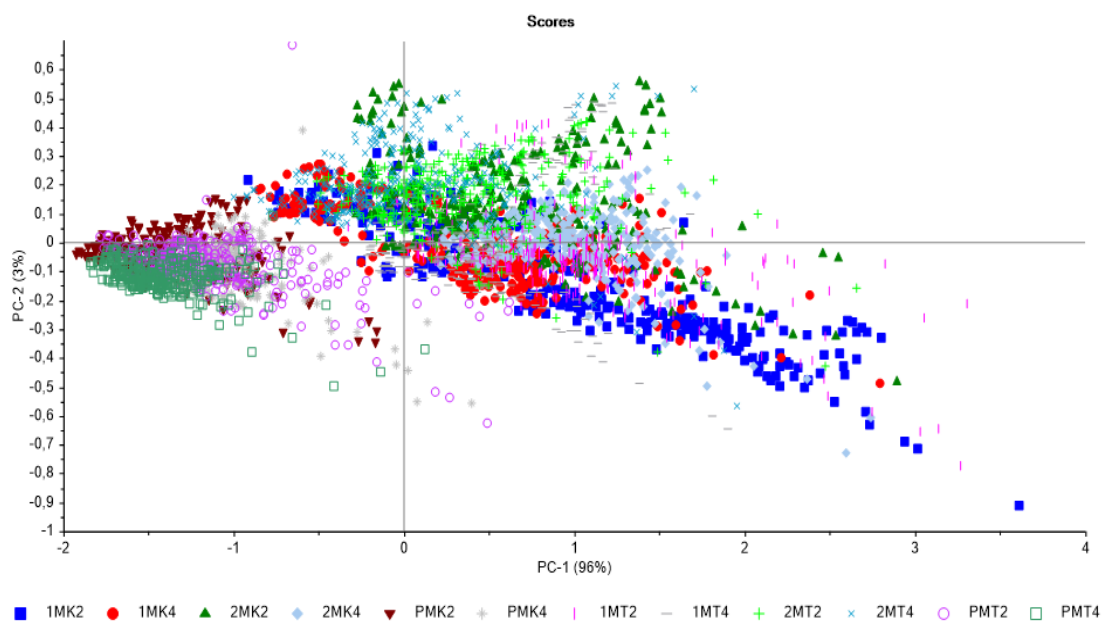
Obr. 18: Ramanovo mapování vzorků K MCC200 st2 vlevo a K MCC200 st4 vpravo



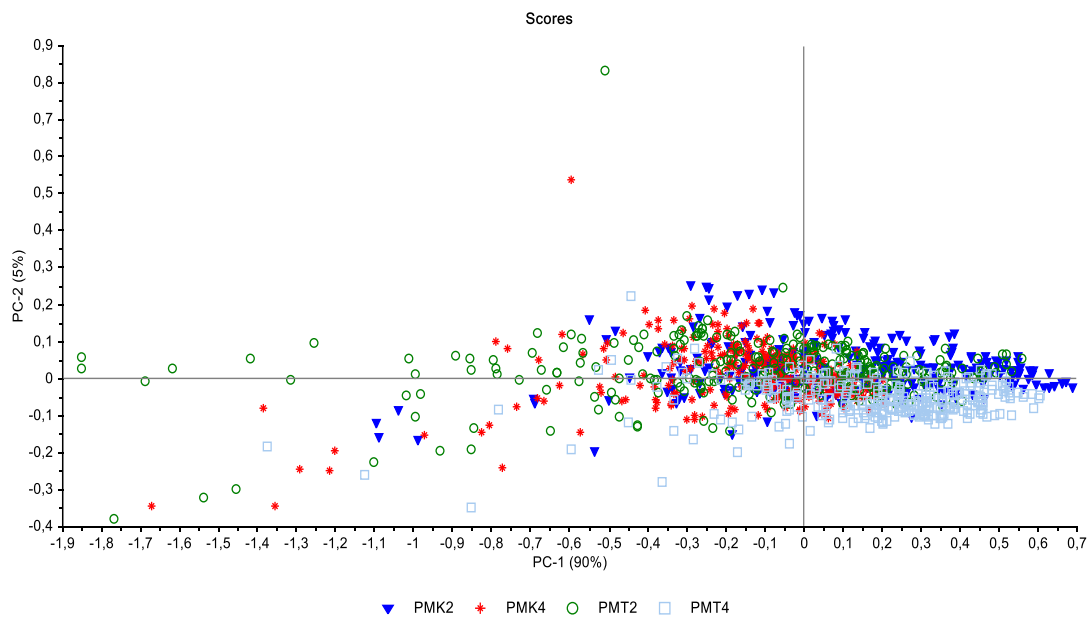
Obr. 19: Ramanovo mapování vzorků T MCC200 st2 vlevo a T MCC200 st4 vpravo



Obr. 20: PCA, graf komponentního skóre (pouze formulace s MCC)



Obr. 21: PCA, graf komponentního skóre (formulace s MCC i P90)



Obr. 22: PCA, graf komponentního skóre (pouze formulace s P90)

7 DISKUZE

Cílem této diplomové práce bylo studium a zhodnocení vlivu typu použitého mísícího zařízení a doby mísení tří druhů mikrokrytalických celulos s mazadly na parametry lisovacího procesu a výslednou pevnost tablet v tahu. Testované mikrokrytalické celulosy byly Microcel[®] MC 102, Microcel[®] MC 200 a silicifikovaná mikrokrytalická celulosa Prosolv[®] SMCC 90. Jako mazadla byly použity stearan hořečnatý a stearyl fumarát sodný v 1% koncentraci. U všech namísených tabletovin byl hodnocen energetický profil lisovacího procesu a dále citlivost suchých pojiv na přídavek mazadel prostřednictvím testování pevností tablet v tahu a následného výpočtu hodnot LSR („Lubricant sensitivity ratio“). Pro přípravu tabletovin byly použity dva typy mísících zařízení, mísící krychle a 3D Turbula. Mísení probíhalo v časech 2 a 4 minuty při stejné frekvenci mísení, která byla 34 otáček respektive kmitů/min.

Tablety byly lisovány silou 5 kN. Síla byla zvolena tak, aby se u Microcelu[®] MC 200, u kterého se předpokládal nejvýraznější pokles pevnosti tablet vlivem přídavku mazadel, pevnost tablet čistého suchého pojiva pohybovala na horní hranici optimální pevnosti (1,12 MPa). Rozmezí optimální pevnosti tablet v tahu je 0,56–1,12 MPa.⁵⁵ Lisovací síla byla tedy zvolena tak, aby za všech testovaných podmínek byly hodnoty pevnosti u Microcelu[®] MC 200 měřitelné.

Vzorky vylisovaných tablet byly zaslány do společnosti Zentiva panu Ing. Tomášovi Pekárkovi, Ph.D. za účelem zhodnocení distribuce mazadla pomocí Ramanova mapování.

7.1 Hodnocení energetického profilu lisovacího procesu

Energetický profil lisovacího procesu poskytuje zhodnocení procesu lisování z energetického hlediska v závislosti na výsledných hodnotách jednotlivých typů energií. Hodnotí se celková energie lisování E_{max} , energie předlisování E_1 , energie plastické deformace E_2 (energie akumulovaná tabletou po vylisování), energie elastické deformace E_3 (energie uvolněná během dekomprese), energie lisování E_{lis} a také se hodnotí vypočtená plasticita. Všechny formulace byly lisovány stejnou lisovací silou 5 kN, proměnnými tedy byla různá použitá suchá pojiva, mazadla, mísící zařízení a časy mísení.

Výsledky energetického profilu lisování včetně průměrných hodnot a směrodatných odchylek jsou zaznamenány v tab. 5 a 6 a graficky znázorněny v grafech 1–18. Sloupcové grafy porovnávají dané veličiny v závislosti na tom, zda byla tabletovina mísená v mísící krychli (zobrazeno v levé části grafu) nebo v Turbule (zobrazeno v pravé části grafu). Pro srovnání je ještě do levé části grafu přidán první sloupec, který vždy ukazuje naměřené hodnoty pro tabletovinu čistého suchého pojiva bez přídavku mazadla.

Grafy 1–3 ukazují zhodnocení celkové energie lisování E_{\max} (je dána součtem energie předlisování E_1 , energie plastické deformace E_2 a energie elastické deformace E_3), kdy na grafu 1 se jedná o formulace s Prosolvem[®] SMCC 90, na grafu 2 s Microcelem[®] MC 102 a na grafu 3 s Microcelem[®] MC 200. (Toto pořadí grafů dle použitých suchých pojiv je dodrženo i ve všech následujících grafech.) Ze všech tří grafů vyplývá, že E_{\max} je nejvyšší pro formulace čistých suchých pojiv bez přídavku mazadla, ať už stearanu hořečnatého nebo stearylfumarátu sodného. Hodnoty E_{\max} u formulací s Prosolvem[®] SMCC 90 jsou celkově vyšší a pod vlivem přídavku mazadla a času mísení se méně razantně snižují v porovnání s formulacemi s Microcelem[®] MC 102 a Microcelem[®] MC 200. Platí, že E_{\max} je zpravidla vyšší po mísením dvouminutovém, s prodlouženým časem mísení se jeho hodnota snižuje (to se nepotvrzuje pouze u formulací s Prosolvem[®] SMCC 90 mísených v Turbule). Vůbec největší snížení E_{\max} vykazuje tabletovina s Microcelem[®] MC 200 a stearylfumarátem sodným mísená po dobu 4 minut v krychli.

Grafy 4–6 znázorňují hodnoty energie předlisování E_1 . Výsledky hodnot u tabletovin s Microcelem[®] MC 102 a MC 200 s přídavkem mazadla ukazují, že se E_1 oproti tabletovinám bez mazadla snižuje, nicméně v případě Prosolvu[®] SMCC 90 s přídavkem stearanu hořečnatého to výsledky neprokazují. Lze také konstatovat, že tabletoviny s přídavkem stearanu hořečnatého mají hodnoty E_1 ve většině případů o něco málo vyšší než tabletoviny se stearylfumarátem sodným (výsledek nepotvrzuje pouze formulace s Microcelem[®] MC 102 se stearylfumarátem sodným mísená 4 minuty v krychli a formulace s Microcelem[®] MC 200 se stearylfumarátem sodným mísená 4 minuty v Turbule). K vůbec nejrazantnějšímu poklesu E_1 dochází, stejně tak jako v případě E_{\max} , u tabletovin s Microcelem[®] MC 200 a stearylfumarátem sodným mísené po dobu 4 minut v krychli.

Na grafech 7–9 jsou uvedeny hodnoty energie plastické deformace E_2 , které jsou vyšší u všech formulací bez mazadel. Také se nám potvrzuje, že hodnoty E_2 se snižují s delší

dobou mísení (jen z výsledků u formulací s Prosolvem[®] SMCC 90 při mísení v Turbule to nevyplývá). Celkově jsou o něco významnější rozdíly v hodnotách u tabletovin s Microcelem[®] MC 102 a Microcelem[®] MC 200 než u tabletovin s Prosolvem[®] SMCC 90. Rozdíly jsou také výraznější při mísení v krychli než při mísení v Turbule.

Graf 10 znázorňuje hodnoty elastické deformace E_3 u formulací s Prosolvem[®] SMCC 90, které jsou při mísení v krychli nejvyšší u tabletovin s přídavkem stearylufumarátu sodného a při mísení v Turbule u tabletovin s přídavkem stearanu hořečnatého. U formulací s Microcelem[®] MC 102 (graf 11) jsou hodnoty E_3 při mísení v krychli velmi podobné a mají v porovnání s formulacemi mísenými v Turbule lehce nižší hodnoty. Nejvyšší hodnoty E_3 jsou u formulace s přídavkem stearanu hořečnatého a mísení v Turbule po dobu 4 minut. Následující graf 12, který znázorňuje výsledky u formulací s Microcelem[®] MC 200, ukazuje nejvyšší hodnotu E_3 u formulace s přídavkem stearanu hořečnatého a mísení v Turbule po dobu 4 minut. Vysoké hodnoty E_3 jsou zde i u formulací s přídavkem stearanu hořečnatého a mísení v krychli.

Grafy 13–15 ukazují výsledky hodnot energie lisování E_{lis} , která představuje součet energie plastické deformace E_2 a energie elastické deformace E_3 . Ze všech tří grafů vyplývá, že E_{lis} je vždy vyšší u tabletovin z čistých suchých pojiv bez přídavku mazadla. Hodnoty jsou nejvyšší u formulací s Prosolvem[®] SMCC 90. E_{lis} se s prodlouženou dobou mísení snižuje, přičemž rozdíly jsou výraznější při mísení v krychli.

Z grafů 16–18 je patrné, že výsledky hodnot plasticity neukazují příliš výrazné rozdíly mezi jednotlivými tabletovinami. Formulace s Prosolvem[®] SMCC 90 bez přídavku mazadla má vůbec nejvyšší hodnotu plasticity. Plasticita se u všech tabletovin lehce snižuje s přídavkem obou mazadel. Snížení hodnot plasticity vlivem přídavku mazadla je největší u formulací se stearanem hořečnatým v kombinaci s Microcely[®] MC 102 a MC 200. U těchto formulací je také zjevné větší snížení hodnot plasticity vlivem delší doby mísení. Rozdíly v hodnotách plasticity při vzájemném porovnání dvou použitých mísících zařízení ale nejsou statisticky významné.

7.2 Hodnocení pevnosti tablet a citlivosti na přídavek mazadel

Problém citlivosti suchých pojiv s mechanismem lisování plastickou deformací vůči mazadlu je všeobecně známý. V případě MCC se může výrazně projevit. V této práci byl řešen vliv typu MCC, typu mísícího zařízení, doby mísení a vliv použitého mazadla na snížení pevnosti tablet v tahu, což je právě základní projev citlivosti suchého pojiva na přídavek mazadla. V tab. 7–33 jsou uvedeny naměřené pevnosti tablet a jejich statistické údaje, které jsou zobrazeny i v grafech 19–21. Tab. 34 udává hodnoty LSR („Lubricant sensitivity ratio“). Čím blíže je hodnota LSR číslu 1, tím je citlivost látky k mazadlům větší, což znamená, že se pevnost tablet vlivem přídavku mazadla více sníží.^{6,22}

Z výsledků jednotlivých hodnot LSR pro dané formulace je patrný větší vliv mísící krychle na finální pevnost tablet, což patrně souvisí s mechanismem mísení, při němž dochází vlivem valivého pohybu k dokonalejšímu vytvoření filmu mazadla na částicích suchého pojiva. To vede k hlubšímu zásahu mazadla do pevnosti tablet. Stejná doba a frekvence mísení vede při mísení v Turbule k menšímu snížení pevnosti tablet vlivem mazadla. V případě mísení v Turbule dochází zřejmě k průběžné tvorbě filmu mazadla, ale zároveň k narušování tohoto filmu vlivem 3D pohybu a nárazů tabletoviny v mísící nádobě. Prokazatelně je patrný vliv doby mísení, kdy po delším mísení tabletoviny s mazadlem je i hodnota LSR vyšší. V souvislosti s použitou mikrokrystalickou celulosou jsou nejvyšší hodnoty LSR v případě Microcelu[®] MC 200, který má největší průměrnou velikost částic (180 μm), tedy i lepší sypanost a nejmenší specifický povrch. Tyto faktory vedou opět k vytvoření dokonalejšího filmu mazadla na částicích a k následnému nejvyššímu poklesu pevnosti tablet. Nejméně ovlivněna mazadlem je pevnost tablet s Prosolvem[®] SMCC 90 (125 μm), neboť ačkoli je průměrná velikost částic podobná Microcelu[®] MC 102 (100 μm), přítomnost koloidního oxidu křemičitého na povrchu mikrokrystalické celulosy kompetitivně inhibuje vazebná místa pro mazadlo a tím snižuje citlivost této látky na přítomnost mazadla.^{36,37} Zároveň nedochází k takovému poklesu pevnosti jako v případě Microcelu[®] MC 102. Vliv přídavku mazadla stearyl-fumarátu sodného na pokles pevnosti tablet je vždy menší než vliv stearanu hořečnatého. Může to být dáno menším specifickým povrchem stearyl-fumarátu sodného.

7.3 Hodnocení distribuce mazadla Ramanovým mapováním

Ramanova spektroskopie je metoda hojně využívaná mimo jiné pro identifikaci látek a určování jejich složení a struktury a při spojení s mikroskopem také pro zjištění distribuce složek. V této souvislosti je vhodnou metodou k uplatnění v mnoha odvětvích, například i ve farmacii. Tableta, jakožto druh lékové formy, může obsahovat řadu účinných a pomocných látek, které se pomocí Ramanovy spektroskopie a mikroskopie dají sledovat. Ramanova mikroskopická spektra jsou ovlivněna nejen konkrétním složením vzorku, ale také podmínkami přípravy a provedením samotného měření. Charakter a variabilita morfologie povrchu (plátek tablet), příslušné úrovně zaostření mikroskopu a další možná nastavení měřicího přístroje představují velmi důležité parametry, které je třeba vzít v úvahu pro získání relevantních a spolehlivých výsledků pomocí Ramanova mikroskopického mapování.⁵⁶ Cílem této analýzy bylo zjistit, zda lze pozorovat rozdíly v distribuci mazadla v tabletě v závislosti na typu připravené tabletoviny, tedy na typu použitého suchého pojiva, mísicího zařízení a času mísení.

Na Ramanových mapách byla vizuálně hodnocena homogenita vzorků se stearanem hořečnatým. Porovnávala se velikost a distribuce jednotlivých částic mazadla a případná přítomnost shluků neboli clusterů, které se vyskytují častěji, pokud byla tabletovina nedokonale promísená. Od každého vzorku bylo pořízeno několik map, kdy každá z nich snímala jinou část dané tablety. Na obr. 14–19 jsou vyobrazeny příklady vzniklých Ramanových map. Ramanovým mapováním byly vizuálně prokázány mírné rozdíly ve velikostech a četnosti shluků částic mazadla v závislosti na době mísení. Po dvouminutovém mísení byly shluky částic zpravidla větší než po čtyřminutovém. Po kratší době mísení se objemnější shluky mazadla vyskytovaly častěji, nezávisle na tom, zda se mísilo v mísící krychli nebo v Turbule. Při vizuálním porovnání ovšem nebyly prokázány významné odlišnosti v distribuci mazadla mezi tabletovinami, které byly míseny v krychli a tabletovinami mísenými v Turbule.

Pomocí Ramanovy spektroskopie lze vygenerovat velké datové soubory, což představuje výzvu ohledně efektivního vybrání užitečných informací z takto komplexních dat. U velkých datových souborů je tedy výhodné zhodnocení pomocí vícerozměrných statistických technik. Mezi takové metody patří i často využívaná analýza hlavních komponent (PCA). Tato vícerozměrná chemometrická metoda umožňuje zpracování,

popis a klasifikaci Ramanových spekter, neboť je pomocí ní možné zobrazit podobnost nebo odlišnost jednotlivých bodů, kdy každý z bodů reprezentuje jedno spektrum.^{57,58} Cílem PCA je především zjednodušení skupiny vzájemně lineárně závislých neboli korelovaných znaků. Můžeme ji popsat jako metodu lineární transformace, kdy se z původních znaků tvoří nové, nekorelované proměnné, které nazýváme hlavní komponenty. Každá z hlavních komponent představuje lineární kombinaci původních znaků. Z mnohazměrného prostoru se tedy získává prostor dvourozměrný. Míra variability čili rozptyl charakterizuje každou z hlavních komponent. Dochází k seřazení hlavních komponent dle důležitosti, tedy dle jejich klesajícího rozptylu, od rozptylu největšího k rozptylu nejmenšímu. V poslední z komponent je obsaženo nejméně informace o variabilitě původních dat, v první komponentě naopak nejvíce. Platí, že pokud má původní znak nulový či velmi malý rozptyl, není schopen přispět k rozlišení mezi jednotlivými objekty. Předpokládá se, že hlavní komponenty, které jsou nevyužité, obsahují malé množství informace, jelikož jejich rozptyl je příliš malý.⁵⁹

Na obr. 20–22 jsou zobrazeny výsledky analýzy hlavních komponent na příkladech vzniklých grafů komponentního skóre. Analýza byla matematicky a graficky zpracována programem The Unscrambler XI. Obr. 20 ukazuje, že shluky bodů reprezentující průměrná spektra jednotlivých map pro formulace s Microcelem[®] MC 102 a Microcelem[®] MC 200 jsou v těsném vzájemném překryvu, z čehož vyplývá, že pomocí této analýzy od sebe nebylo možné odlišit jednotlivé typy přípravy tablet. Nebyl prokazatelně viditelný vliv dvou různých použitých mísících zařízení ani dvou časů mísení. Z obr. 21 je patrné, že body reprezentující průměrná spektra jednotlivých map pro formulace s Prosolvem[®] SMCC 90 (mísené jak v krychli, tak v Turbule po dobu 2 i 4 minut) tvoří dohromady jeden poměrně kompaktní shluk. Tento shluk je mírně oddálený od shluku bodů, který reprezentuje průměrná spektra map pro formulace s Microcelem[®] MC 102 a Microcelem[®] MC 200. Tato rozdílnost Prosolvu[®] SMCC 90 od Microcelu[®] MC 102 a MC 200 není tolik překvapivá, jelikož obsah oxidu křemičitého v Prosolvu[®] SMCC 90 způsobuje určité efekty a změny ve spektrech, a proto dochází k mírnému oddálení bodů reprezentujících právě formulace s Prosolvem[®] SMCC 90. Jak lze ale vyčíst z obr. 22, ani u samotných formulací s Prosolvem[®] SMCC 90 nebylo možné rozlišit vlivy dvou použitých mísících zařízení a dvou časů mísení, neboť i v tomto případě byly body v příliš těsném vzájemném překryvu.

8 ZÁVĚR

Výsledky diplomové práce lze shrnout do následujících bodů:

1. Celková energie lisování E_{\max} klesala u všech mikrokystalických celulos s přídavkem mazadla, více v případě mísení v krychli, a hodnoty klesaly i s rostoucí dobou mísení v případě obou mazadel. Nejvyšší hodnoty E_{\max} a zároveň jejich nejmenší pokles vlivem mazadla byl zaznamenán u silicifikované mikrokystalické celulosy Prosolv[®] SMCC 90.
2. Hodnoty plasticity lehce snižoval přídavek obou mazadel. K největšímu snížení hodnot vlivem přídavku mazadla došlo u formulací s Microcelem[®] MC 102 a MC 200 v kombinaci se stearanem hořečnatým, vlivem delší doby mísení byl pokles výraznější. Rozdíly v hodnotách plasticity při porovnání dvou použitých mísících zařízení ale nebyly statisticky významné.
3. Při mísení v krychli se u všech mikrokystalických celulos projevila vyšší citlivost na přídavek mazadel ve smyslu většího snížení pevnosti tablet. Ke zvýšení citlivosti docházelo i vlivem delší doby mísení. Rostly tak hodnoty LSR, a to více v případě přídavku stearanu hořečnatého. Z použitých suchých pojiv nejnižší hodnotu LSR, tedy nejnižší citlivost na přídavek mazadel, vykazoval Prosolv[®] SMCC 90, nejvyšší pak Microcel[®] MC 200.
4. Pomocí Ramanova mapování byly prokázány mírné rozdíly ve velikostech a distribuci shluků částic mazadla v závislosti na době mísení. Po delším mísení byly shluky částic mazadla menší. Touto metodou ale nebylo možné prokázat rozdíly v distribuci mazadla při použití různého typu mísícího zařízení.
5. Z výsledků diplomové práce vyplývá vliv typu použitého mísícího zařízení na lisovací proces, ale především výrazný vliv na míru citlivosti suchých pojiv na mazadlo ve smyslu poklesu pevnosti tablet.

9 LITERATURA

1. JINJIANG, L., YONGMEI, W. Lubricants in Pharmaceutical Solid Dosage Forms. *Lubricants* [online], 2014, 2(1), s. 21-43, [cit. 2020-11-11]. ISSN: 2075-4442. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/2075-4442/2/1/21>
2. PAUL, S., SUN, C. C. Systematic evaluation of common lubricants for optimal use in tablet formulation. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2018, 117, s. 118-127. ISSN: 0928-0987.
3. MUŽÍKOVÁ, J. „Mísení prášků“. Přednáška. Květen 2020. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové.
4. AMSTRONG, N. A. Lubricants, Glidants, and Antiadherents. In: AUGSBURGER, L. L., HOAG, S. W., eds. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, 3rd ed., New York: Informa Healthcare USA, 2008, 2, s. 251-267. ISBN: 978-0849390159.
5. WANG, J., WEN, H., DESAI, D. Lubrication in tablet formulations. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2010, 75(1), s. 1-15. ISSN: 0939-6411.
6. BOLHUIS, G. K., HÖLZER, A. W. Lubrication issues in direct compaction. In: CELIK, M. *Pharmaceutical powder compaction technology*, 2nd ed., New York: Informa Healthcare USA, 2011, 9, s. 205-234. ISBN: 978-1-4200-8917-2.
7. SUN, C. C. Dependence of ejection force on tableting speed-A compaction simulation study. *Powder Technol.*, 2015, 279, s. 123-126. ISSN: 0032-5910.
8. YAMAMURA, T., OHTA, T., TAIRA, T., et al. Effects of automated external lubrication on tablet properties and the stability of eprazinone hydrochloride. *Int. J. Pharm.*, 2009, 370(1-2), s. 1-7. ISSN: 0378-5173.
9. DE BACKERE, C., DE BEER, T., VERVAET, C., et al. Evaluation of an external lubrication system implemented in a compaction simulator. *Int. J. Pharm.*, 2020, 587, s. 1-11. ISSN: 0378-5173.

10. DUN, J., OSEI-YEBOAH, F., BOULAS, P., et. al. A systematic evaluation of dual functionality of sodium lauryl sulfate as a tablet lubricant and wetting enhancer. *Int. J. Pharm.*, 2018, 552(1-2), s. 139-147. ISSN: 0378-5173.
11. KAJI, T., HIRAI, Y., OKADA, J. Comparison of lubricant efficiencies during compaction of lactose powder. *Chem. Pharm. Bull.*, 1985, 33(7), s. 2924-2931. ISSN: 0009-2363.
12. CHEMICAL BOOK. Magnesium stearate [online], 2017, [cit. 2020-12-10]. Dostupné z: https://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB5330900_EN.htm
13. KOLEKTIV AUTORŮ. *Český lékopis 2017*. Vyd. 1., Praha: Grada publishing, a.s., 2013, 3. díl, s. 2565. ISBN: 978-80-271-0500-7.
14. ALLEN, L. V., LUNER, P. E. Magnesium Stearate. In: ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., QUINN, M. E., eds. *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6th ed., London: Pharmaceutical Press, 2009, s. 404-407. ISBN: 978-0-85369-792-3.
15. FRATTINI, C., SIMIONI, L. Should Magnesium Stearate be Assessed in the Formulation of Solid Dosage Forms by Weight or by Surface Area ? *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1984, 10(7), s. 1117-1130. ISSN: 0363-9045.
16. BARRA, J., SOMMA, R. Influence of the Physicochemical Variability of Magnesium Stearate on Its Lubricant Properties: Possible Solutions. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1996, 22(11), s. 1105-1120. ISSN: 0363-9045.
17. CHEMICAL BOOK. Sodium Stearyl Fumarate [online], 2017, [cit. 2020-12-10]. Dostupné z: https://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB8725343_EN.htm
18. WELLER, P. J. Sodium Stearyl Fumarate. In: ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., QUINN, M. E., eds. *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6th ed., London: Pharmaceutical Press, 2009, s. 667-669. ISBN: 978-0-85369-792-3.
19. JAROSZ, P. J., PARROTT E. L. Effect of Lubricants on Tensile Strengths of Tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1984, 10(2), 259-273. ISSN: 0363-9045.

20. CARLIN, B. A. C. Direct Compression and the Role of Filler-binders. In: AUGSBURGER, L. L., HOAG, S. W., eds. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, 3rd ed., New York: Informa Healthcare USA, 2008, 2, s. 173-216. ISBN: 978-0-8493-9015-9.
21. MUŽÍKOVÁ J., PÁLENÍK L. Studium vlastností výlisků ze směsného suchého pojiva na bázi α -laktosy monohydrátu a mikrokrytalické celulosy. *Čes slov. Farm.*, 2005, 54(3), s. 118-122. ISSN: 1805-4439.
22. BOS, C. E., BOLHUIS, G. K., VAN DOORNE, H., LERK, C. F. Native starch in tablet formulations: properties on compaction. *Pharm. Weekbl. Sci. Ed.*, 1987, 9(4), s. 274-282. ISSN: 0031-6911.
23. 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), s. 414-418. ISSN: 1530-9932.
24. 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. *Int. J. Pharm.*, 1999, 179(1), s. 107-115. ISSN: 0378-5173.
25. OTSUKA, M., YAMANE, I., MATSUDA, Y. Effects of lubricant mixing on compression properties of various kinds of direct compression excipients and physical properties of the tablets. *Adv. Powder Technol.*, 2004, 15(4), s. 477-493. ISSN: 0921-8831.
26. MITREVEJ, K. T., AUGSBURGER, L. L. Adhesion of Tablets in a Rotary Tablet Press II. Effects of Blending Time, Running Time, and Lubricant Concentration. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2008, 8(2), s. 237-282. ISSN: 0363-9045.
27. GUY, A. Cellulose, Microcrystalline. In: ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., QUINN, M. E., eds. *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6th ed., London: Pharmaceutical Press, 2009, s. 129-133. ISBN: 978-0-85369-792-3.
28. THOORENS, G., KRIER, F., LECLERCQ, B., et al. Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment-A review. *Int. J. Pharm.*, 2014, 473(1-2), s. 64-72. ISSN: 0378-5173.

29. HINDI, S. S. Z. Microcrystalline Cellulose: The Inexhaustible Treasure for Pharmaceutical Industry. *Nanosci. Nanotechnol. Research* [online], 2017, 4(1), s. 17-24, [cit. 2021-01-08]. ISSN: 2372-4676. Dostupné z: <http://pubs.sciepub.com/nnr/4/1/3/>
30. ROQUETTE. MICROCEL[®] - Microcrystalline Cellulose [online], [cit. 2021-01-20]. Dostupné z: <https://www.roquette.com/pharma-and-nutraceuticals-microcrystalline-cellulose>
31. ROQUETTE. Technical datasheet - MICROCEL[®] cellulose for Plant Care. *Firemní literatura* [online], [cit. 2021-01-20]. Dostupné z: <https://www.roquette.com/-/media/documentation/plant-care/roquette-datasheet-plant-care-microcel-cellulose.pdf>
32. ROQUETTE. MICROCEL[®] - Microcrystalline Cellulose. *Firemní literatura* [online], [cit. 2021-02-22]. Dostupné z: <https://www.roquette.com/-/media/roquette-sharepoint-libraries/marcomonline---pharma/roquette-pharma-oral-dosage-nutraceuticals-odt-brochure-microcel.pdf>
33. BLANVER. MICROCEL[®] - Microcrystalline Cellulose. Technical Bullentin MC-22. *Firemní literatura*. Leden 2005.
34. MORETON, R. C. Cellulose, Silicified Microcrystalline. In: SHESKEY, P. J., COOK, W. G., CABLE, C. G., eds. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. London: Pharmaceutical Press, 6th ed., 2009, s. 139-141. ISBN: 978-0-85369-792-3.
35. TOBYN, M. J., MCCARTHY, G. P., STANIFORTH, J. N., et al. Physicochemical comparison between microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose. *Int. J. Pharm.*, 1998, 169(2), s. 183-194. ISSN: 0378-5173.
36. ALJABERI, A., CHATTERJI, A., SHAH, N. H., et al. Functional performance of silicified microcrystalline cellulose versus microcrystalline cellulose: a case study. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2009, 35(9), s. 1066-1071. ISSN: 0363-9045.
37. EDGE, S., STEELE, D. F., CHEN, A., et al. The mechanical properties of compacts of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose. *Int. J. Pharm.*, 2000, 200(1), s. 67-72. ISSN: 03785173.

38. JRS PHARMA. Prosolv[®] SMCC, High Functionality Excipient. *Firemni literatura* [online], [cit. 2021-02-18]. Dostupné z: https://www.jrspharma.com/pharma-wAssets/docs/brochures/prosolv-smcc_gb_1809.pdf
39. JRS PHARMA. Prosolv[®] SMCC, Silicified Microcrystalline Cellulose. *Firemni literatura* [online], [cit. 2021-02-19]. Dostupné z: <http://www.jrspharma.com/pharma-wAssets/docs/brochures/PROSOLV-SMCC.pdf>
40. BAUMAN, I., ČURIĆ, D., BOBAN, M. Mixing of solids in different mixing devices. *Sādhanā*, 2008, 33(6), s. 721-731. ISSN: 0973-7677.
41. MAYER-LAIGLE C., GATUMEL C., BERTHIAUX H. Mixing dynamics for easy flowing powders in a lab-scale Turbula[®] mixer. *Chem. Eng. Res. Des.*, 2015, 95, s. 248-261. ISSN: 0263-8762.
42. DEVESWARAN, R., BHARATH, S., BASAVARAJ, B. V., et al. Concepts and Techniques of Pharmaceutical Powder Mixing Process: A Current Update. *Res. J. Pharm. Technol.*, 2009, 2 (2), s. 245-249. ISSN: 0974-3618.
43. RHODES, M. Mixing and Segregation. In: RHODES, M. *Introduction to Particle Technology*, 2nd ed., Wiley, New York, 2008, s. 293-310. ISBN: 978-0-470-01428-8.
44. HERSEY, J. A. Ordered mixing: A new concept in powder mixing practice. *Powder Technol.*, 1975, 11(1), s. 41-44. ISSN: 0032-5910.
45. OTTINO, J., KHAKHAR, D. Mixing and segregation of granular materials. *Annu. Rev. Fluid Mech.*, 2000, 32, s. 55-91. ISSN: 0066-4189.
46. WILLIAMS, J. C. The mixing of dry powders. *Powder Technol.*, 1968, 2(1), s. 13-20. ISSN: 0032-5910.
47. COOKE, M. H., STEPHENS, D. J., BRIDGWATER, J. Powder mixing - a literature survey. *Powder Technol.*, 1976, 15(1), s. 1-20. ISSN: 0032-5910.
48. FAN, L. T., CHEN, Y., LAI, F.S. Recent developments in solids mixing. *Powder Technol.*, 1990, 61(3), s. 255-287. ISSN: 0032-5910.

49. ERWEKA GmbH. Cube Mixer KB [online], [cit. 2021-01-13]. Dostupné z: <https://www.erweka.com/products/r-d-all-purpose-equipment/ar-403-all-purpose-equipment/mixing/item/cube-mixer-kb.html>
50. BACHOFEN, W. A. 3D Powder Blender Mixer TURBULA® [online], [cit. 2021-01-25]. Dostupné z: <https://www.wab-group.com/en/mixing-technology/products/product/turbula/>
51. BACHOFEN, W. A. TURBULA®. *Firemní literatura* [online], [cit. 2021-01-27]. Dostupné z: https://www.wab-group.com/fileadmin/user_upload/WAB_3D_SHAKER_MIXER_TURBULA_de_en_fr.pdf
52. RAGNARSSON, G. Force-displacement and network measurements. In: Alderborn, G., Nyström, C., eds. *Pharmaceutical powder compaction technology*, New York, Basel and Honkong, Marcel Decker, Inc., 1st ed., 1996, 4, s. 77-97, ISBN: 0-8247-9376-5.
53. STAMM, A., MATHIS, C. Verpressbarkeit von festen Hilfsstoffen für Direkttablettierung. *Acta Pharm. Technol. Suppl.*, 1976, 22, s. 7-16, ISBN: 978-3-7692-0396-7.
54. FELL, J. T., NEWTON, J. M. Determination of Tablet Strength by the Diametral-Compression Test. *J. Pharm. Sci.*, 1970, 59(5), s. 688-691. ISSN: 0022-3549.
55. BELOUSOV, V. A. K voprosu o vybore optimalnych davlenij pressovanija pri tablettirovanii lekarstvennyh poroškov. *Chim. Farm. ž.*, 1976, 10(3), s. 105-111.
56. HELEŠICOVÁ, T., PEKÁREK, T., MATĚJKA, P. The influence of different acquisition settings and the focus adjustment on Raman spectral maps of pharmaceutical tablets. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 2018, 47, s. 386-394. ISSN: 1773-2247.
57. PAUDEL, A., RAIJADA, D., RANTANEN, J. Raman spectroscopy in pharmaceutical product design. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2015, 89, s. 3-20. ISSN: 0169-409X.

58. ČAPKOVÁ-HELEŠICOVÁ, T., PEKÁREK, T., SCHÖNGUT, M. et al. New designed special cells for Raman mapping of the disintegration process of pharmaceutical tablets. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2019, 168, s. 113-123. ISSN: 0731-7085.
59. MELOUN, M., MILITKÝ, J. *Statistická analýza experimentálních dat*. Vyd. 2., Praha: Academia, 2004, s. 301-302. ISBN: 80-200-1254-0.