

Univerzita Karlova
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmaceutickej technológie



DIPLOMOVÁ PRÁCA

Vplyv podmienok miesenia mikrokryštalických celulos s mazadlami
na mechanické vlastnosti tabliet

Influence of mixing conditions of microcrystalline celluloses
with lubricants on mechanical properties of tablets

Hradec Králové 2021

Jana Lamošová

„Čestne prehlasujem, že táto práca je mojím autorským dielom. Vypracovala som ju samostatne, vedená radami a usmerneniami mojej pani školiteľky, doc. PharmDr. Jitky Mužíkovej, Ph.D. . Literatúra a zdroje, z ktorých som čerpala informácie pri vypracovaní tejto diplomovej práce, sú uvedené v zozname použitej literatúry a v práci sú riadne citované.“

V Hradci Králové 05.05.2021

Jana Lamošová

„Týmto by som sa chcela poďakovať vedúcej mojej diplomovej práce, pani doc. PharmDr. Jitke Mužíkovej, Ph.D., za odborné vedenie, pomoc, cenné rady a ochotu pri vypracovaní tejto diplomovej práce. Taktiež by som sa chcela poďakovať pani laborantke Lenke Svobodovej za milú spoluprácu a pomoc v laboratóriu. Veľká vďaka patrí aj Ing. Davidovi Smrčkovi, Ph.D. zo spoločnosti Zentiva Group, a.s., ktorý bol ochotný podujat' sa meraniu vzoriek pomocou FBRM metódy a následne ich so mnou vyhodnotiť a prediskutovať. Ďakujem i mojej rodine, ktorá ma podporovala počas celého môjho štúdia.“

Obsah

1. Abstrakt, Abstract.....	6
2. Zoznam skratiek	8
3. Zadanie	9
4. Úvod	10
5. Teoretická časť	11
5.1. Mikrokryštalická celuloza	11
5.1.1. Microcel® MCC	13
5.2. Silicifikovaná mikrokryštalická celuloza	14
5.2.1. Prosolv® SMMC	17
5.3. Miesenia práškov	18
5.3.1. Mechanizmy a typy miesenia	19
5.3.2. Faktory ovplyvňujúce miesenie	21
5.3.3. Typy miesiacich zariadení	22
5.3.3.1. Miesiaca kocka.....	23
5.3.3.2. Turbula miešač	24
5.4. Mazadlá	25
5.4.1. Rozdelenie mazadiel	26
5.4.2. Citlivosť suchých spojív na prídavok mazadiel.....	27
5.4.3. Stearan horečnatý.....	29
5.4.4. Stearyl fumarát sodný	31
5.5. Metóda merania odrazu zaostrených lúčov (FBRM).....	32
6. Experimentálna časť	34
6.1. Použité suroviny.....	34
6.2. Použité prístroje	35
6.3. Použité metódy.....	38

6.3.1.	Príprava práškovej zmesi	38
6.3.2.	Tokové vlastnosti práškov	40
6.3.3.	Príprava tabliet.....	43
6.3.4.	Oder tabliet	43
6.3.5.	Meranie rozpadu tabliet liekopisnou metódou.....	44
6.3.6.	Meranie rozpadu tabliet FBRM metódou	46
7.	Tabuľky	47
7.1.	Tokové vlastnosti práškov.....	47
7.1.1.	Hodnotenie sypnosti	47
7.1.2.	Hodnotenie sypnej a strasenej hustoty, IS a HP	49
7.2.	Oder tabliet.....	52
7.3.	Hodnotenie rozpadu tabliet liekopisnou metódou.....	53
8.	Grafy.....	55
8.1.	Oder tabliet.....	55
8.2.	Hodnotenie rozpadu tabliet liekopisnou metódou.....	56
8.3.	Hodnotenie rozpadu tabliet FBRM metódou	58
8.3.1.	Kinetika rozpadu tabliet.....	58
8.3.2.	Distribúcia častíc vážených plochou v 12tej minúte merania.....	60
9.	Diskusia	62
9.1.	Tokové vlastnosti práškov.....	62
9.2.	Oder tabliet.....	63
9.3.	Hodnotenie rozpadu tabliet liekopisnou metódou.....	65
9.4.	Hodnotenie rozpadu tabliet FBRM metódou	66
10.	Záver	69
11.	Použitá literatúra	71

1. Abstrakt, Abstract

Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutická technológia

Študent: Jana Lamošová

Školiteľ: doc. PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.

Názov diplomovej práce: Vplyv podmienok miesenia mikrokryštalických celulos s mazadlami na mechanické vlastnosti tablet

Predmetom diplomovej práce je zhodnotenie vplyvu podmienok miesenia troch typov mikrokryštalických celulos s mazadlami na mechanické vlastnosti tablet, oder a dobu rozpadu. Použité mikrokryštalické celulosy sú silicifikovaná mikrokryštalická celuloza Prosolv[®] SMCC 90, mikrokryštalická celuloza Microcel[®] MC 102 a Microcel[®] MC 200. Mazadlá stearan horečnatý a stearyl fumarát sodný sú použité v koncentrácií 1 %. Zmesi sú pripravené miesením v miesiacej kocke alebo Turbula miesiči pri dvoch dobách miesenia. Tablety sú pripravené na testovacím materiálom zariadení Zwick/Roell. Oder tablet je hodnotený liekopisnou metódou, doba rozpadu liekopisnou metódou a metódou merania odrazu zaostrených lúčov (FBRM). Najvyššie hodnoty oderu tablet vykazovali formulácie s MCC 200, najnižšie formulácie s P90. Najkratšie doby rozpadu tablet boli na základe oboch metód namerané pre formulácie s MCC 200, najdlhšie pre formulácie s P90. Miesiaca kocka vykazovala v porovnaní s Turbulou negatívnejší vplyv na mechanické vlastnosti tablet. Stearan horečnatý a doba miesenia 4 minúty mali negatívnejší vplyv na oder i dobu rozpadu tablet.

Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department: Pharmaceutical Technology

Student: Jana Lamošová

Consultant: doc. PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.

Title of the Diploma Thesis: Influence of mixing conditions of microcrystalline celluloses with lubricants on mechanical properties of tablets

The subject of the diploma thesis is to evaluate the influence of mixing conditions of three types of microcrystalline celluloses with lubricants on the mechanical properties of tablets, friability and disintegration time. The tested microcrystalline celluloses are silicified microcrystalline cellulose Prosolv[®] SMCC 90, microcrystalline celluloses Microcel[®] MC 102 and Microcel[®] MC 200. Lubricants magnesium stearate and sodium stearyl fumarate are used at the concentration of 1 %. Mixtures are prepared by mixing in a mixing cube or Turbula mixer at two mixing times. Tablets are prepared on Zwick/Roell material testing machine. The friability of tablets is evaluated by the pharmacopoeial method, the disintegration time by the pharmacopoeial method and the focused beam reflectance measurement method (FBRM). The highest friability values showed formulations with MCC 200, the lowest formulations with P90. The shortest disintegration times were measured for MCC 200 based on both methods, the longest for formulations with P90. The mixing cube showed a more negative effect on the mechanical properties of tablets compared to the Turbula. Magnesium stearate and mixing time of 4 minutes had more negative effect on friability and disintegration of tablets.

2. Zoznam skratiek

ČL	Český liekopis
DR	doba rozpadu
DS	doba sypania
FBRM	metóda merania odrazu zaostrených lúčov
HP	Hausnerov pomer
IS	index stlačiteľnosti
K	miesiaca kocka
m	hmotnosť [g]
MC 102	mikrokryštalická celuloza Microcel® MC 102
MC 200	mikrokryštalická celuloza Microcel® MC 200
MCC	mikrokryštalická celuloza
MgSt., st.	stearan horečnatý
P90	silicifikovaná mikrokryštalická celuloza Prosolv® SMCC 90
Pruv.	stearyl fumarát sodný (obchodný názov)
RSD	relatívna smerodajná odchýlka [%]
SD	smerodajná odchýlka
SEM	skenovacia elektrónová mikroskopia
SMCC	silicifikovaná mikrokryštalická celuloza
SSF	stearyl fumarát sodný
T	miesiace zariadenie Turbula
t	čas [s]
V ₀	sypný objem prášku [ml]
V _f	strasený objem prášku [ml]
ρ _{stras.}	strasená hustota [g/ml]
ρ _{syp.}	sypná hustota [g/ml]

3. Zadanie

Cieľom diplomovej práce je zhodnotiť vplyv podmienok miesenia mikrokryštalických celulos s mazadlami na mechanické vlastnosti tabliet.

Použité sú tri typy mikrokryštalických celulos, ktorými sú silicifikovaná mikrokryštalická celuloza Prosolv[®] SMCC 90 a mikrokryštalická celuloza o dvoch veľkostiach častíc – Microcel[®] MC 102 a MC 200. Ako mazadlo je použitý stearan horečnatý a stearylfumarát sodný v koncentrácií 1 %. Miesiacimi zariadeniami sú miesič Turbula a miesiaca kocka. V jednotlivých miesiacich zariadeniach sú mazadlá s MCC miesené 2 a 4 minúty.

Experimentálna časť pozostáva z prípravy tabletovín, kde u zmesí so stearanom horečnatým sú hodnotené tokové vlastnosti. Ďalším krokom je vylisovanie tabliet, ktoré sú následne testované na oder, dobu rozpadu liekopisnou metódou a metódou merania odrazu zaostrených lúčov (FBRM). Výsledky meraní sú následne štatisticky a graficky spracované a zaznamenané do príslušných tabuliek a grafov.

4. Úvod

V súčasnej dobe sú tablety neoddeliteľnou súčasťou farmaceutického priemyslu. Denne prinášajú prospech miliónom užívateľov po celom svete, využívajú sa či už v humánnej alebo veterinárnej medicíne. Sú základnou liekovou formou, ktorá nám umožňuje prijať potrebnú liečivú látku k liečebným, preventívnym, či diagnostickým účelom. Ich výroba je cenovo efektívna, pacientom zabezpečujú presnosť dávky a sú dostatočne stabilné voči vplyvom prostredia.

Výroba tabliet priamym lisovaním je často používanou metódou výroby tabliet. I keď sa tento spôsob javí ako ten najjednoduchší, aj takáto výroba si vyžaduje veľkú dávku pozornosti. Je potrebné, aby jednotlivé zložky tabletoviny a procesy jej prípravy boli nastavené tak, aby zabezpečili vhodné mechanické vlastnosti tabliet. Tableta musí byť dostatočne pevná, s nízkym oderom, avšak musí mať i vhodnú dobu rozpadu, aby sa z nej liečivá látka uvoľnila v potrebnom množstve v určitom časovom rozmedzí.

Kritickým momentom pri príprave priamo lisovateľnej tabletoviny je prídavok mazadla. Podmienky jeho miesenia s ostatnými zložkami tabliet, predovšetkým typ miesiaceho zariadenia, dĺžka miesenia a typ mazadla, výrazne ovplyvňujú mechanické vlastnosti tabliet. Citlivosť na prídavok mazadla je teda dôležitým sledovaným parametrom.

Táto problematika sa stala náplňou tejto práce. Konkrétnym obsahom práce je testovanie oderu a doby rozpadu tabliet pripravených z tabletovín s obsahom troch typov mikrokryštalických celulos a dvoch typov mazadiel. Formulácie sú miesené v dvoch typoch miesiacich zariadení a za použitia dvoch časov miesenia.

5. Teoretická časť

5.1. Mikrokryštalická celuloza

Mikrokryštalická celuloza (MCC) je biely, jemný alebo zrnitý, vo vode nerozpustný prášok. Získava sa z celulosy, čo je polysacharidový polymér skladajúci sa zo stoviek až tisícok $\beta(1 \rightarrow 4)$ viazaných D-glukózových jednotiek. Po prvýkrát bola pripravená v roku 1955 O. A. Battistom a P. A. Smithom^[1], a na trh bola po prvýkrát uvedená pod obchodným názvom Avicel[®]. Komerčne dostupná mikrokryštalická celuloza sa v súčasnosti líši vo veľkosti častíc, v obsahu vlhkosti a ďalšími fyzikálno-chemickými vlastnosťami.^[1-4]

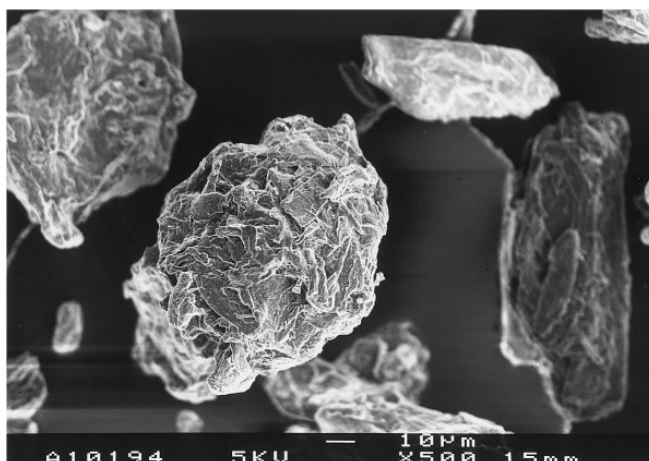
Najpoužívanejšou metódou prípravy mikrokryštalickej celulosy je čiastočná depolymerácia alfa-celulosy z rastlinného materiálu pôsobením minerálnych kyselín, najčastejšie kyselinou chlorovodíkovou (kyslá hydrolýza). Kyslou hydrolýzou sú odstránené amorfné časti reťazca celulosy a získavame kryštalickú časť s tesne usporiadanými lineárnymi reťazcami. Takto depolymerovaný reťazec celulosy je následne filtrovaný a sušený. Výsledkom tohto procesu sú kryštály mikrokryštalickej celulosy. K sušeniu sa využíva najmä sprejové sušenie. Jeho výhodou je, že na základe zmeny podmienok sušenia je možné pripraviť mikrokryštalickú celulosu, ktorá má rôzny stupeň aglomerácie a obsahu vlhkosti.^[1] Surovým materiálom, ktorý je zdrojom celulosy k následnej príprave MCC je najčastejšie drevo z ihličnatých stromov.^[2] Vo farmaceutickej technológii má MCC široké využitie ako pomocná látka. Najčastejšie sa používa ako plnivo pri vlhkej granulácii a suché spojivo pri priamom lisovaní.^[1] Čiastočne plní funkciu rozvoľňovadla a mazadla, a to vďaka nízkemu koeficientu trenia. Pri lisovaní s liečivami je však prídavok špecifických mazadiel a rozvoľňovadiel žiadúci.^[4, 5]

MCC je citlivá na prídavok mazadla a môže tým byť ovplyvnená lisovateľnosť a pevnosť tabliet. Táto citlivosť závisí najmä od veľkosti častíc - väčšie častice vykazujú vyššiu senzitivitu na ich prídavok. Spôsobené je to tým, že väčšie častice majú menší špecifický povrch ako častice menšie. Mazadlo teda pokryje pri rovnakej koncentrácii v zmesi väčšiu časť povrchu veľkých častíc, než ako by to bolo v prípade častíc menších.^[1] Väčšia veľkosť častíc však zároveň zabezpečuje lepšiu sypnosť práškovej

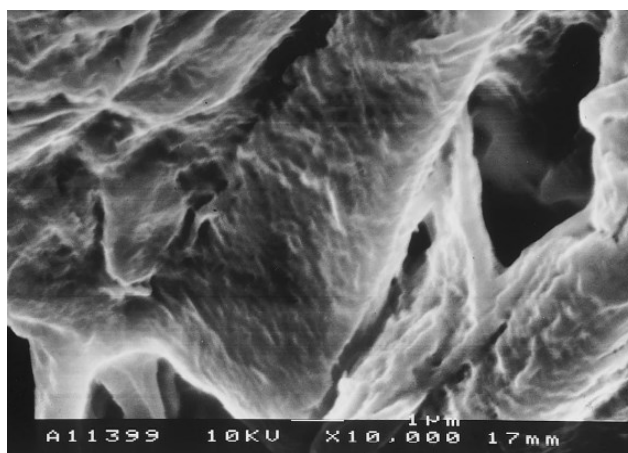
zmesi mikrokryštalickej celulosy.^[4] Pevnosť tabliet vyliisovaných z MCC závisí taktiež na dobe miesenia v miesiacom zariadení a na rýchlosti otáčania zariadenia.^[5]

Častice mikrokryštalickej celulosy (Obr. č. 1a, 1b) sú medzi sebou viazané vodíkovými väzbami a pod vplyvom tlaku sú plasticky deformovateľné. Plastickou deformáciou dochádza k maximalizácii povrchu pre medzičasticové väzby, čo zabezpečuje vysokú pevnosť výliskov aj za použitia menšej lisovacej sily.^[3, 5] Vysoká rýchlosť lisovania naopak vedie k zníženej pevnosti tabliet.^[6]

Kompaktnosť MCC závisí aj na obsahu vlhkosti. Počas plastickej deformácie totižto vlhkosť v póroch slúži ako mazadlo uľahčujúce šmyk a tok častíc v rámci zmesi mikrokryštalickej celulosy. Optimálne množstvo vlhkosti je 3,2 – 6,1 (7,3) % a malo by zabezpečiť dostatočnú pevnosť tablety, a zároveň zabrániť jej viečkovaniu.^[6]



Obr. č. 1a: Snímka MCC 90 pomocou SEM pri 500-násobnom zväčšení^[7]



Obr. č. 1b: Snímka MCC 90 pomocou SEM pri 10 000-násobnom zväčšení^[7]

Čo sa týka veľkosti častíc mikrokryštalickej celulosy, najlepšie vlastnosti majú tablety lisované z MCC o veľkosti častíc 80 – 100 μm .^[6] Tvar častíc spolu so štruktúrou ich povrchu majú vplyv na pevnosť tabliet. Vlákňité častice totižto zabezpečujú vyššiu pevnosť tablety než častice pravidelného tvaru.^[2]

Vďaka poróznemu charakteru tabliet a hygroskopickým vlastnostiam mikrokryštalickej celulosy sa vlhkosť ľahko dostáva medzi jednotlivé častice. Vylisované tablety sa teda rozpadajú vo vode na základe porušenia vodíkových väzieb medzi časticami.^[8] Voda sa viaže na oblasti s amorfnou štruktúrou, ktorá je hydrofilnejšia než kryštalická štruktúra MCC.^[5] Za bežných podmienok tablety nepodliehajú zmenám ich vlastností, ak sú však skladované pri vysokej vlhkosti (75 %), s postupom času dochádza k porušeniu vodíkových väzieb a k zníženiu pevnosti výlisku – tablety začnú mäknúť. Doba rozpadu tablety z mikrokryštalickej celulosy závisí i na polarite média – čím je médium polárnejšie, tým ľahšie vytvára vodíkové väzby s časticami a dochádza k rozpadu.^[9]

5.1.1. Microcel[®] MCC

Microcel[®] MCC je typ komerčne dostupnej mikrokryštalickej celulosy. Vyrábaná je parciálnou depolymeráciou a jej výsledkom je biely kryštalický prášok bez chuti a zápachu. Častice sú pórovité a majú vysokú schopnosť stlačiteľnosti.^[10] Na trhu nachádzame širokú škálu rôznych typov mikrokryštalickej celulosy Microcel[®] s rozdielnymi vlastnosťami.

Podľa veľkosti častíc sú jednotlivé frakcie rozdelené do skupín, pričom každá z týchto skupín má rozdielne vlastnosti a využitie.^[10] Skupiny sa líšia v nárokoch na formuláciu konečného prípravku i na proces výroby.

Najčastejšie sa Microcel[®] MCC využíva ako plnivo pri vlhkej granulácii a suché spojivo pri priamom lisovaní. Vďaka veľkému špecifickému povrchu častíc má však schopnosť čiastočne vystupovať aj ako rozvoľňovadlo. Využitie nachádzame pri príprave zmesí, granúl, peliet, kapsúl, tabliet a z nutričného hľadiska môže plniť funkciu zdroju vlákniny.^[11] Najčastejšie používané typy Microcelu[®] sú uvedené v tabuľke č. 1.

Tab. č. 1: Najčastejšie používané typy mikrokryštalických celulos Microcel®^[10]

Typ MCC Microcel®	Priemerná veľkosť častíc [μm]	Strata sušením [%]	Hustota častíc [g/cm ³]	Použitie
MC 12	160	≤ 7	0,30 – 0,40	priame lisovanie
MC 101	50	≤ 7	0,26 – 0,31	vlhká granulácia
MC 102	100	≤ 7	0,28 – 0,33	priame lisovanie, vlhká granulácia
MC 112	100	≤ 1,5	0,28 – 0,33	formulácie labilné na vlhkosti
MC 200	180	≤ 7	0,30 – 0,40	priame lisovanie
MC 302	100	≤ 7	0,35 – 0,45	priame lisovanie

5.2. Silicifikovaná mikrokryštalická celuloza

Silicifikovaná mikrokryštalická celuloza (Obr. č. 2a, 2b) je vo farmaceutickej technológii používaná rovnako ako aj čistá mikrokryštalická celuloza, ako plnivo pri vlhkej granulácii a suché spojivo pri priamom lisovaní. Rozdielom medzi týmito dvoma materiálmi sú zlepšené vlastnosti SMCC v porovnaní s mikrokryštalickou celulosou. Tablety vylisované z tohto materiálu vykazujú mimo iné vyššiu pevnosť, lepšie tokové vlastnosti a nižšiu citlivosť voči mazadlám. Veľkosť častíc sa môže pohybovať v rozmedzí 20 – 200 μm.^[12]

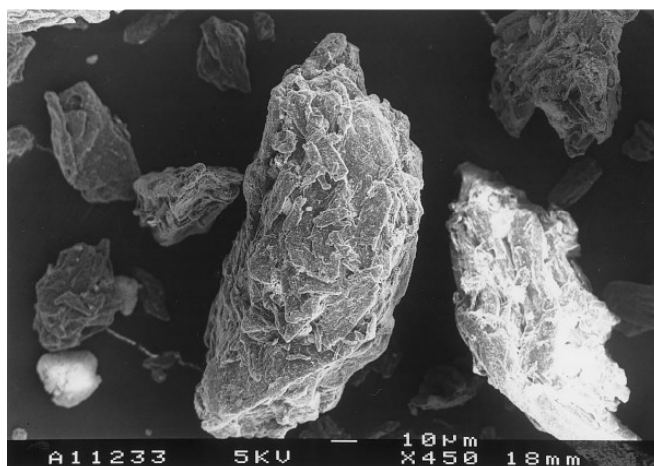
Pripravuje sa tzv. „coprocessingom“ a ide o kombináciu mikrokryštalickej celulosy a koloidného oxidu kremičitého, pričom jeho koncentrácia v zmesi sú 2 %.

Suché spojivá pripravené „coprocessingom“ pozostávajú z dvoch alebo viacerých materiálov. Počas tohto procesu dochádza k modifikácií fyzikálnych vlastností pôvodného materiálu, chemická štruktúra však zostáva nezmenená. Materiály pripravené týmto spôsobom následne vykazujú zlepšené vlastnosti z hľadiska sypanosti a lisovateľnosti v porovnaní s jednotlivými látkami.^[13]

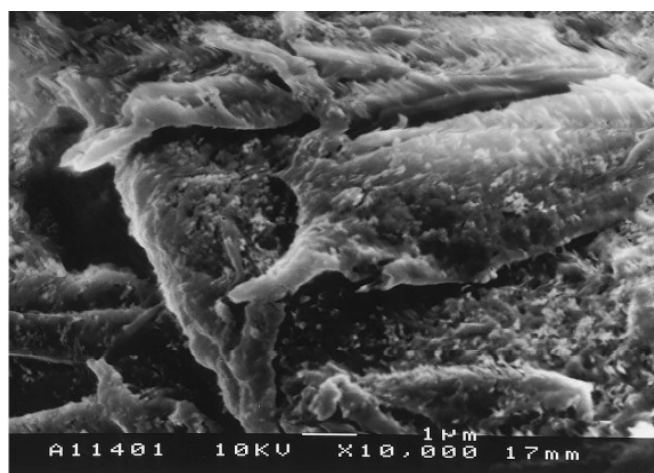
Primárne sa oxid kremičitý nachádza na povrchu častíc mikrokryštalickej celulosy. Okrem toho sa však v malom množstve môže nachádzať aj vo vnútorných oblastiach medzi jednotlivými časticami MCC. Predpokladá sa, že jeho prítomnosť vo vnútornej oblasti medzi časticami je spôsobená buď aglomeráciou častíc alebo ako dôsledok samotnej silicifikácie mikrokryštalickej celulosy.^[14]

Vďaka tomu, že koloidný oxid kremičitý rovnomerne prilne k povrchu mikrokryštalickej celulosy, dochádza k zlepšeniu vlastností zmesi, či už povrchovou úpravou častíc alebo upravením medzičasticových interakcií.^[15] Veľký špecifický povrch koloidného oxidu kremičitého zabezpečuje až päťnásobné zväčšenie špecifického povrchu SMCC.^[7] Na základe toho, že sa koloidný oxid kremičitý nachádza primárne na povrchu častíc môžeme predpokladať, že týmto spôsobom zároveň zabraňuje naviazaniu mazadla kompetitívnou inhibíciou väzbového miesta mazadla a dochádza k zníženiu vplyvu mazadla na pevnosť tablety.^[16]

Vplyv silicifikácie na vlastnosti častíc MCC bol skúmaný rôznymi zobrazovacími metódami, avšak žiadna z nich nepreukázala výrazné zmeny, ktoré by ňou nastali, teda okrem zväčšeného špecifického povrchu.^[7, 15] Ak porovnáваме triedy SMCC, ktoré odpovedajú veľkosťou častíc pôvodnej MCC, nenachádzame prílišné rozdiely. Tvar, veľkosť a hustota častíc je silicifikáciou ovplyvnená minimálne. Makroskopicky nenachádzame medzi MCC a SMCC rozdiely (Obr. č. 1a a 2a), avšak pri vysokom rozlíšení elektrónovým mikroskopom je možné pozorovať povrchové zmeny a teda zmenenú textúru povrchu.^[7] Tieto zmeny môžeme pozorovať pri porovnaní obrázkov č. 1b a 2b. Na základe štúdií, ktoré porovnávajú vlastnosti mikrokryštalickej a silicifikovanej mikrokryštalickej celulosy teda môžeme usúdiť, že zvýšená pevnosť výliskov SMCC nie je spôsobená zmenou štruktúry častíc, ale medzifázovými interakciami.^[17]



Obr. č. 2a: Snímka SMCC 90 pomocou SEM pri 450-násobnom zväčšení^[7]



Obr. č. 2b: Snímka SMCC 90 pomocou SEM pri 10 000-násobnom zväčšení^[7]

Prítomnosť mikrokryštalickej celulosy zabezpečuje dobré väzbové vlastnosti materiálu, pričom koloidný oxid kremičitý zabráňuje nadmernému uskladneniu elastickej energie počas lisovacieho procesu. Počas obdobia po vylisovaní tabliet teda nedochádza vplyvom uloženej elastickej energie k rozvoľneniu väzieb v tablete a tableta nestráca na svojej pevnosti.^[12] Preto SMCC vykazuje lepšie vlastnosti v procese výroby tabliet ako čistá MCC.

Kompaktnosť tohto zmesového suchého spojiva môže byť až o 40 % vyššia ako je to u pôvodnej MCC a citlivosť k mazadlu je, ako už bolo spomínané, menšia.^[12] Vlhkosť je prítomná vo vyššej miere vďaka hygroskopickému oxidu kremičitému, ktorý

je schopný absorbovať veľké množstvo vody za tvorby silanových a siloxanových skupín. Napriek tomu však nedochádza k jeho skvapalneniu.^[18]

Pri predĺženom čase lisovacieho procesu, resp. ak na zmes obsahujúcu SMCC bol vyvíjaný tlak počas dlhšieho časového úseku, vykazovala táto zmes vyššiu antiadherentnú schopnosť v porovnaní s čistou mikrokryštalickou celulosou. Taktiež ak bola fyzicky zmiešaná MCC s koloidným oxidom kremičitým, ani táto zmes nevykazovala zlepšené vlastnosti oproti SMCC. V porovnaní s čistou MCC alebo fyzicky namiešanou zmesou MCC a koloidného oxidu kremičitého vykazuje lepšiu disolučnú stabilitu aj počas vystavenia stresovým podmienkam, ako je zvýšená vlhkosť (75 %) alebo teplota (40 °C).^[16, 19]

5.2.1. Prosolv[®] SMCC

Prosolv[®] SMCC je komerčne vyrábaný typ silicifikovanej mikrokryštalickej celulosy. Prvýkrát bol na trh uvedený spoločnosťou Penwest Pharmaceuticals Co. v roku 1996. V súčasnosti je vyrábaný spoločnosťou JRS Pharma a na trhu je dostupný v dvoch veľkostiach častíc – Prosolv[®] SMCC 50 a Prosolv[®] SMCC 90. SMCC 90 má oproti SMCC 50 častice o väčšej veľkosti, a teda vykazuje lepšie tokové vlastnosti.^[12] Prosolv[®] SMCC 50 nachádza využitie pri vlhkej granulácii, SMCC P90 pri priamom lisovaní tabliet. Veľkosťou častíc je SMCC 50 porovnateľné s Avicelom PH-101 a SMCC 90 s Avicelom PH-102. Čo sa však týka tokových vlastností, SMCC 90 má tokové vlastnosti zhodné s Avicelom PH-200.^[16]

Ide o jemný biely prášok prakticky nerozpustný vo vode. Je chemicky inertný, preto je vhodný k výrobe tabliet obsahujúcich účinné látky. Má lepšiu sypnosť, väčší špecifický povrch a výbornú kompaktnosť v porovnaní s mikrokryštalickou celulosou.^[20]

Počas miesenia s inými látkami vykazuje lepšiu uniformitu zmesi, ktorá je spôsobená väčším špecifickým povrchom častíc podporujúcim miesenie. To umožňuje jeho využitie aj pri príprave zmesí s nízkym množstvom účinnej látky alebo liekových foriem s mikronizovanou účinnou látkou.^[20] Je menej citlivý na prídavok mazadiel vďaka kompetitívnej inhibícii väzbového miesta mazadla oxidom kremičitým. Zároveň citlivosť znižuje menšia plastická deformovateľnosť častíc počas lisovania.^[7]

Pri použití Prosolv[®] SMCC je možné znížiť množstvo mazadla a rozvoľňovadla až o 50 %. Ak porovnáваме triedy s rovnakou veľkosťou častíc, tak silicifikácia zabezpečuje tokové vlastnosti zrovnateľné s dvojnásobnou veľkosťou častíc. Obrovskou

výhodou teda je, že pri lepších tokových vlastnostiach materiálu, menšej veľkosti častíc, lepšej lisovateľnosti a uniformite zmesi môžeme výrazne zredukovať hmotnosť i samotnú veľkosť tablety.^[20]

Okrem dvoch veľkostí častíc môžeme na základe spôsobu jeho využitia použiť triedy s nízkou alebo vysokou hustotou častíc, poprípade triedy s nižším obsahom vlhkosti.^[20]

5.3. Miesenia práškov

Miesenie práškov je jedným zo základných úkonov vo farmaceutickom priemysle. Ide o proces, pri ktorom častice jednej látky prenikajú medzi častice druhej látky. Tento proces je dôležitý pri príprave delených i nedelených práškov, rovnako ako aj pri samotnej výrobe tabliet.

Základným predpokladom kvalitného miesenia je dosiahnutie čo najväčšej homogenity práškovej zmesi, teda aby každá časť práškovej zmesi bola rovnorodá. To následne zabezpečuje dávkovú rovnomernosť pripravených liekových foriem. Pri miesení rôznych práškov treba upriamiť pozornosť na výber vhodných materiálov, výber vhodného miesiaceho zariadenia a na zvolenie podmienok miesenia, ktoré minimalizujú riziko segregácie zmesi.

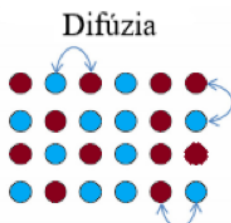
S procesom miesenia môžu byť spojené rôzne problémy, ako napríklad aglomerácia častíc alebo už spomínaná segregácia. Aglomerácia častíc najčastejšie nastáva vtedy, ak je veľkosť častíc prášku redukovaná. Redukciou veľkosti dochádza medzi časticami k zvýšenej kohézii.^[21]

Najčastejším problémom spojeným s miesením je však segregácia častíc. Ide o oddelenie zložiek zmesi, pričom jej hlavnou príčinou je rozdielna veľkosť častíc, tvar častíc alebo rozdielna hustota.^[22] Problémom môže byť i vlhkosť a elektrostatický náboj. Jedným z možných riešení tohto problému je využitie usporiadaného miesenia zmesi. Pri usporiadanom miesení (na rozdiel od toho neusporiadaného) sú gravitačné sily pôsobiace na častice výrazne menšie, ako sú ich medzičasticové interakcie a k segregácií dochádza len výnimočne.^[23]

5.3.1. Mechanizmy a typy miesenia

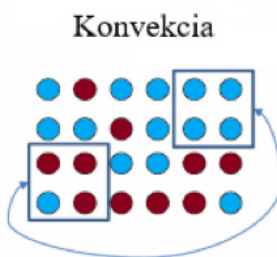
Pri miesení jednotlivých zložiek zmesi dochádza k trom základným mechanizmom distribúcie častíc:

Difúzia častíc – častice sú na základe náhodného pohybu distribuované do celkového objemu zmesi (Obr. č. 3).



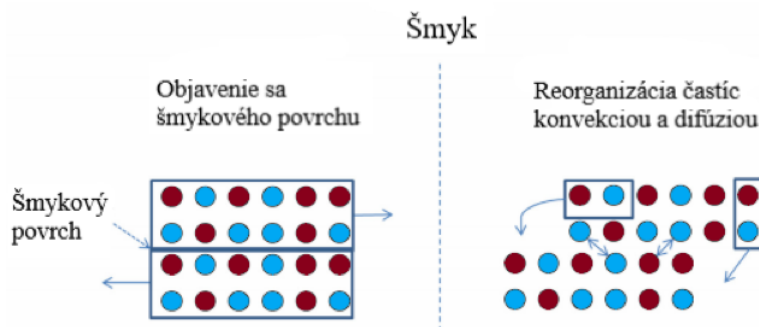
Obr. č. 3: Difúzia častíc (upravené^[24])

Konvekcia, resp. prúdenie skupín častíc – skupiny susedných častíc sa pohybujú z jedného miesta na druhé (Obr. č. 4).



Obr. č. 4: Konvekcia častíc (upravené^[24])

Šmyk – dochádza k vytvoreniu sklzových rovín a teda k zmene usporiadania jednotlivých zložiek v zmesi (Obr. č. 5).



Obr. č. 5: Šmyk častíc (upravené^[24])

Typy miesenia

Miesenie práškov môže byť náhodné alebo usporiadané.

Náhodné miesenie

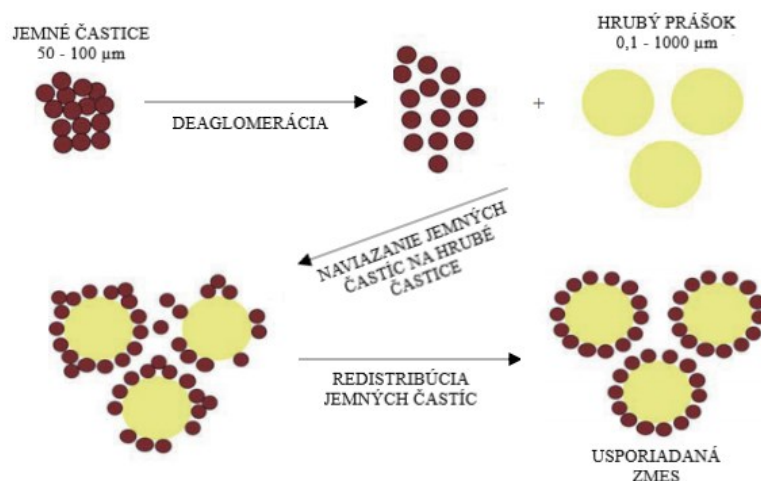
Náhodné miesenie je štatistickým procesom, pri ktorom je pravdepodobnosť nájdenia konkrétnej častice v akejkolvek časti zmesi konštantná a rovnaká. Opakovane dochádza k rozdeľovaniu a následnej rekombinácii častíc práškovej zmesi. Po určitom čase dosiahne neusporiadanosť zmesi svojho maxima a získavame tak náhodnú zmes. V skutočnosti však náhodné miesenie často vedie k tomu, že skupiny častíc rovnakého druhu sa nachádzajú v zmesi vedľa seba.^[21]

Usporiadané miesenie

Zmes pripravená usporiadaným miesením je vo všetkých jej častiach rovnaká. U usporiadaného miesenia dochádza vplyvom mechanických, adhezívnych alebo elektrostatických síl k príľnutiu jemných častíc (najčastejšie aktívnych ingrediencií) na povrch hrubších častíc, tzv. nosičov (Obr. č. 6). Získavame tým usporiadanú zmes, ktorej najmenšou možnou vzorkou je usporiadaná jednotka. Tá je takmer úplne totožná s každou takouto jednotkou v zmesi, čím získavame homogénnu zmes. Čím je zmes nosiču homogénnejšia, tým je riziko následnej segregácie menšie.^[21, 23]

Kvalitu usporiadaného miesenia ovplyvňuje veľkosť častíc, ich tvar, medzičasticové interakcie, kryštalová štruktúra či prítomná vlhkosť. Pre účinnú látku platí, že k dosiahnutiu homogenity je ideálna veľkosť častíc 5 μm . Veľkosť častíc nosičov by mala byť čo najväčšia, sférické častice formujú zmesi najjednoduchšie. Ak však z nepravidelných častíc dokážeme vytvoriť stabilnú zmes, risk segregácie je výrazne znížený vďaka medzičasticovým interakciám. Pevnosť medzičasticových interakcií ovplyvňuje najmä veľkosť a tvar častíc, rovnako ako aj kryštalová štruktúra. Amorfné zmesi zabezpečujú vyššiu afinitu účinnej látky k nosiču. I keď vlhkosť redukuje príľnavosť častíc na základe elektrostatického mechanizmu, na druhej strane príľnavosť zvyšuje v dôsledku povrchového napätia vytvoreného tekutého filmu.^[23]

Príkladom usporiadaného miesenia je práve miesenie mazadla so suchým spojivom.



Obr. č. 6: Usporiadané miesenie (upravené podľa^[23])

5.3.2. Faktory ovplyvňujúce miesenie

Veľkosť častíc

Veľkosť častíc ovplyvňuje tokové vlastnosti práškov. Akonáhle dôjde k redukcii veľkosti častíc, dochádza k zväčšeniu ich špecifického povrchu. Vďaka väčšiemu špecifickému povrchu častice medzi sebou interagujú a vytvárajú medzičasticové väzby. To môže viesť k problémom s tokom častíc, k ich agregáciám a taktiež môže dochádzať k segregáciám. Menšie častice sú zároveň schopné prechádzať dutinami vytvorenými väčšími časticami, čo opäť vedie k segregáciám. Aby sme sa vyhli takýmto problémom, je vhodné používať zmesi, ktorých veľkosti častíc sú rovnaké.^[21]

Tvar častíc

Častice pravidelného tvaru v porovnaní s časticami nepravidelnými výrazne uľahčujú proces miesenia. Častice nepravidelné alebo ploché sú totižto viac náchylné k aglomeráciám. K aglomeráciám dochádza v dôsledku zvýšených medzičasticových interakcií, ktoré sú u častíc pravidelného tvaru redukované. Kvôli dosiahnutiu homogénnej zmesi je potrebné predĺženie doby miesenia. Nepravidelný tvar tiež môže prispievať k horším tokovým vlastnostiam zmesi a k segregáciám.^[21]

Hustota častíc

Gravitačná sila spôsobuje pohyb častíc s vyššou hustotou v zmesi smerom nadol,

pričom častice s menšou hustotou zostávajú v horných častiach zmesi. Zmes teda nie je homogénna a môže dochádzať k segregáciám častíc, rovnako ako aj k predĺženiu doby miesenia. Samotná hustota častíc však segregáciu výrazne neovplyvňuje, avšak rozdielna veľkosť častíc spolu s rozdielnou hustotou je významným faktorom jej rozvoja.^[21]

Typ miesiaceho zariadenia

Ako už bolo vyššie spomínané, i výber miesiaceho zariadenia môže ovplyvniť proces miesenia. Pre prášky s nízkym rizikom segregácie je možné použiť ktorýkoľvek typ miesiča, avšak ak pracujeme s materiálmi s vysokým rizikom segregácie, je nutné použiť nesegregačné miesiace zariadenie.^[21]

Doba miesenia

Predĺžená doba miesenia môže viesť k segregáciám zmesi. Hlavnou príčinou je prekročenie hranice, ktorú môžeme považovať za maximálne neusporiadanie zmesi (môžeme hovoriť i o nastolení rovnovážneho stavu v zmesi). Ak miesenie pokračuje i po nastolení tohto stavu, pre častice s rozdielnou veľkosťou, tvarom či hustotou sa výrazne zvyšuje riziko segregácie zmesi. Optimalizácia doby miesenia je nutná pre každú práškovú zmes.^[21]

Rýchlosť miesenia

Pre nízke rýchlosti otáčania je typický padavý pohyb častíc. So zvyšujúcou sa rýchlosťou dochádza ku kaskádovitému pohybu, pričom pri veľmi vysokých rýchlostiach pozorujeme pohyb odstredivý.^[25]

U voľne tečúcich materiálov, či u zmesí s veľkými časticami je vhodné použitie nižšej rýchlosti miesenia. Cieľom je minimalizácia šmykových a odstredivých síl. Ideálny stav by nastal vtedy, ak by gravitačné a odstredivé sily boli vyrovnané, čím by nedochádzalo k segregáciám. U kohezívnejších materiálov je vhodné použitie vyššej rýchlosti miesenia, pretože narušenie ich medzičasticových interakcií vyžaduje vyššiu energiu.^[26]

5.3.3. Typy miesiacich zariadení

a) Rozdelenie miesiacich zariadení na základe postupu miesenia

Miesiace zariadenia rozlišujeme dávkové a kontinuálne. U dávkových miesiacich zariadení sa jedna celá dávka miesi v rovnakú dobu. Pri kontinuálnom miesení sú jednotlivé zložky pridávané postupne a na konci procesu získavame homogénnu zmes. Kontinuálne miesenie je vhodné najmä pre miesenie zmesí, ktoré majú veľký objem.^[27]

Medzi dávkové miesiace zariadenia radíme pádové miesiče (napr. miesiaca kocka, V-miesič apod.), stacionárne nádoby s rotujúcimi miešadlami, fluidné miešače, alebo vysokorýchlostné miešače. Kontinuálnym miesiacim zariadením je napríklad modifikovaný valcový alebo šnekový miesič.^[27]

b) Rozdelenie miesiacich zariadení na základe mechanizmu miesenia

Na základe mechanizmu miesenia práškov rozlišujeme miesiče segregáčné a nesegregáčné. U segregáčnych miesiacich zariadení prevláda difúzia a šmyk ako mechanizmus miesenia. Väčšinou ide o bubnovité zariadenie otáčajúce sa okolo vodorovnej osi. Vo vnútri bubna sa môžu nachádzať priehradky, ktoré navyše zabezpečujú konvekčný mechanizmus miesenia, čím sa znižuje riziko segregácie. Príkladmi týchto typov miesiacich zariadení sú napríklad miesiaca kocka alebo miesič Turbula.^[21, 28]

U nesegregáčnych miesiacich zariadení ide najmä o konvekčný mechanizmus miesenia. Zástupcami tejto skupiny sú prevažne miesiče opatrené obežným kolesom s rôznymi lopatkami a čepeľami, ktoré zabezpečujú prúdenie častíc v zariadení a znižujú riziko segregácie. Hovoríme napríklad o mixéroch Nauta, ribbon alebo Lödige.^[21, 28]

5.3.3.1. Miesiaca kocka

Miesiaca kocka patrí medzi pádové dávkové miesiace zariadenia. Vďaka padavému pohybu častíc je možné získať homogénnu zmes za relatívne krátku dobu miesenia. Svoje využitie nachádza v miesení suchých práškových zmesí. Mechanizmus prebiehajúceho miesenia je najmä difúzia.^[23]

Miesiaca kocka (Obr. č. 7) je väčšinou z nerezového alebo plastového materiálu a otáča sa okolo horizontálnej osi na základe rotácie elektrického motora, čo umožňuje padavý pohyb zmesi. Akonáhle sa zmes vo vnútri kocky zrúti, gravitačná sila umožňuje časticiam v zmesi difúzny pohyb.^[29]



Obr. č. 7: Miesiaca kocka^[30]

Vo vnútri miesiacej kocky sa väčšinou nachádzajú tyče, najčastejšie z nerezového materiálu, ktoré častice dostávajú počas miesenia do ďalšieho pohybu a zabezpečujú lepšie premiesenie častíc na základe mechanizmu konvekcie. Tým je znížené riziko následnej segregácie.^[21]

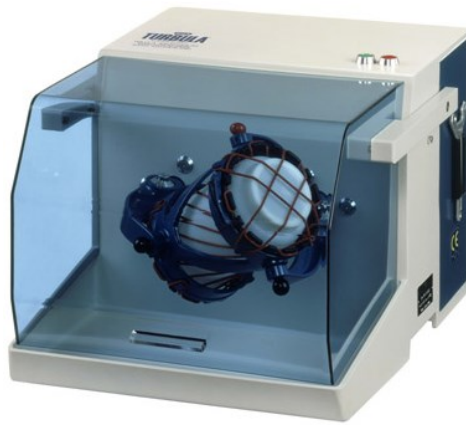
Pri miesení je potrebné dbať na vhodné podmienky miesenia. Ak by miesenie prebiehalo veľmi pomaly, častice by po sebe len kĺzali a nedochádzalo by ku kvalitnému premieseniu. So zvyšujúcou sa rýchlosťou sa v zmesi prejavujú šmykové sily a pri vysokej rýchlosti miesenia sa prejavujú sily odstredivé. Odstredivé sily vedú k tomu, že materiál zostane prichytený na steny miesiaceho zariadenia a nedochádza tak k mieseniu.^[29]

5.3.3.2. Turbula miešač

Miesič Turbula je trojdimenzionálnym dávkovým miesiacim zariadením (Obr. č. 8). Ide o veľmi efektívny miesič umožňujúci prípravu homogénnej práškovej zmesi za výrazne skrátenej doby miesenia. Mechanizmus miesenia je založený na rotácií, translácií a inverzií práškov pomocou padavého pohybu.^[22]

V zariadení je možné miesiť prášky s rozdielnou hmotnosťou alebo veľkosťou častíc. Miesenie prebieha vo vlastnej uzavretej nádobe, ktorá je v zariadení upevnená pomocou elastických napínačov. Objem nádoby, ktorú je možné použiť k mieseniu

práškov sa líši konkrétnym typom zariadenia. Miešať je možné suché prášky ale i vlhké komponenty.^[31]



Obr. č. 8: *Miesič Turbula*^{®[32]}

Počas jedného cyklu otáčok dochádza k padavému pohybu prášku pod uhlom 90° pozdĺž stredovej osi zariadenia celkom štyrikrát. Zároveň dochádza k úplnej rotácii o 360° okolo radiálnej osi nádoby, čo na rozdiel od ostatných padavých miesiacich zariadení pridáva tretí smer miesenia. Zároveň 3D pohyb zabezpečuje stále rytmické pulzy a neustály vplyv zmien na miesený materiál.^[31, 33]

5.4. Mazadlá

Mazadlá sú pomocnými látkami, ktoré sú dôležitou súčasťou každej tabletoviny. Znižujú trenie medzi časticami a stenou lisovacieho zariadenia počas lisovacieho procesu a uľahčujú vysunutie hotovej tablety z matrice. Zároveň môžu plniť funkciu klzných látok a zlepšovať tak tokové vlastnosti práškových zmesí, čím upravujú kvalitu a efektívnosť výroby tabliet a kapsúl.^[34]

Prídavok mazadla však môže mať taktiež nepriaznivý vplyv na vlastnosti konečného vylisovaného produktu. Nadmerné množstvo mazadla, jeho nesprávny výber alebo neadekvátne podmienky miesenia s práškovou zmesou môžu viesť k negatívnemu dopadu na mechanické vlastnosti vylisovaných tabliet.^[34]

5.4.1. Rozdelenie mazadiel

Mazadlá rozlišujeme vnútorné a vonkajšie. Tekuté mazadlá sa najčastejšie využívajú ako vonkajšie mazadlá, čo znamená, že sa nepridávajú do práškovej zmesi. Pevné mazadlá najčastejšie slúžia ako vnútorné mazadlá, ktoré sa miesia spolu s práškovou zmesou. Najčastejšie používanými mazadlami sú stykové mazadlá.^[34, 35]

Tekuté mazadlá vytvárajú tenkú vrstvu medzi časticami a povrchom lisovacieho zariadenia, na ktorý sú nanesené. V porovnaní so stykovými mazadlami sú však menej využívaným typom mazadiel. Typickým zástupcom je napríklad parafín alebo minerálne oleje.^[34, 36]

Stykové mazadlá sú v súčasnosti najviac využívanými mazadlami. Sú chemicky inertné, bez chuti a zápachu. Znižujú trenie medzi povrchom výrobného zariadenia (matricou) a povrchom lisovanej tablety, čím zabezpečujú kontinualitu výrobného procesu. V zmesiach sa vyskytujú v nízkych koncentráciách, väčšinou v rozmedzí 0,25 – 5,0 %. Takéto množstvo zabraňuje lepeniu zmesi k častiam lisovacieho zariadenia.^[37, 38]

- **Rozdelenie stykových mazadiel na základe chemickej štruktúry**

Soli mastných kyselín

Kovové soli mastných kyselín sú najčastejšie používanými mazadlami. Najvyššia účinnosť sa javí u látok s vysokou hodnotou teploty topenia. So zvyšujúcou sa dĺžkou uhlíkového reťazca mastných kyselín sa táto hodnota zvyšuje, avšak znižujú sa šmykové vlastnosti takýchto látok. Medzi zástupcov tejto skupiny patrí napríklad stearan horečnatý, stearan vápenatý alebo stearyl fumarát sodný.^[35]

Mastné kyseliny a alkoholy

S predlžujúcou sa dĺžkou reťazca sa zlepšuje účinnosť mastných kyselín ako mazadiel. V porovnaní s príslušnými alkoholmi sú účinnejšie kyseliny. Najbežnejším zástupcom tejto skupiny je kyselina stearová, ktorá má však v porovnaní napríklad so stearanom horečnatým horšiu účinnosť ako mazadlo.^[35]

Estery mastných kyselín

Do tejto skupiny patria najmä estery glyceridov (napr. glycerol monostearát, glycerol tripalmitát) a cukrov (napr. sorbitan monostearát). V porovnaní so stearanom horečnatým majú tieto zlúčeniny horšiu schopnosť vystupovať ako mazadlo, resp. pre dosiahnutie zhodnej účinnosti je potrebná ich vyššia koncentrácia.^[35]

5.4.2. Citlivosť suchých spojív na prídavok mazadiel

Suché spojivá sú základné pomocné látky pre priame lisovanie tabliet. Nie vždy však majú ideálne vlastnosti, ktoré by zabezpečili kontinuálny proces výroby tabliet, a preto je potrebné tieto vlastnosti upraviť. Aby sa zlepšili ich tokové vlastnosti a zabránilo sa lepeniu materiálu na matricu lisovacieho zariadenia alebo na lisovacie trne, pridávajú sa do zmesi mazadlá. Častým problémom ich prídavku však je, že suché spojivá sú na prídavok mazadiel citlivé, čo následne vedie k horším vlastnostiam konečného výlisku.

Mazadlá vytvárajú hydrofóbny film okolo nosných častíc spojiva a môžu tým negatívne ovplyvňovať jeho vlastnosti. Najčastejšie dochádza k zníženiu deštruktívnej sily výslednej tablety, k predĺženiu doby rozpadu a disolúcie, alebo k zvýšenému oderu tabliet.^[39] Spôsobené je to tým, že väčšia koncentrácia mazadla redukuje povrch pre medzičasticové interakcie suchého spojiva. Mazadlo pokryje povrch týchto častíc, čím dochádza k znemožneniu ich medzičasticových interakcií, ktoré sú väčšie ako interakcie mazadla. To vedie k negatívne dopadu na vylisované tablety.

Na základe redukcie medzičasticových adhézných síl však funguje princíp zlepšenia tokových vlastností práškov. Citlivosť suchého spojiva ovplyvňuje rada parametrov týkajúcich sa samotného suchého spojiva, mazadla i podmienok miesenia.

Vplyv vlastností a charakteru suchého spojiva

Vlastnosti výsledného produktu, vylisovanej tablety, závisia spolu s charakterom mazadla aj od vlastností samotného suchého spojiva.

Veľkosť častíc a sypnosť suchého spojiva ovplyvňujú distribúciu mazadla medzi tieto častice, čím ovplyvňujú jeho účinnosť v zmesi. Väčšie častice vykazujú vyššiu citlivosť kvôli menšiemu špecifickému povrchu a lepšej tekutosti materiálu v porovnaní

s časticami menšími. Ak je sypnosť suchého spojiva nízka, distribúcia mazadla medzi jeho častice a následná formácia filmu mazadla je významne spomalená.^[39]

Viskoelastické a plasticky deformovateľné materiály sú citlivejšie na prídavok mazadla v porovnaní s materiálmi krehkými. Spôsobené je to tým, že vytvorením filmu mazadla dochádza k oslabeniu medzičasticových síl spojiva. Častice medzi sebou nie sú schopné interagovať, čím dochádza k zníženiu pevnosti tabliet, k menšej deštruktívnej sile a tablety sú náchylné na vyšší oder.^[40]

Krehkejšie materiály nevykazujú takú veľkú citlivosť voči mazadlám ako materiály plasticky deformovateľné. Vychádza to z poznania, že počas lisovania dochádza k fragmentácii týchto krehkých častíc, čo zabezpečuje vytvorenie nového povrchu, ktorý nie je pokrytý mazadlom. Na základe tohto nového povrchu dochádza k vytváraniu nových silnejších väzieb medzi časticami a teda citlivosť takýchto látok k mazadlu je podstatne nižšia.^[37, 40]

Vplyv vlastností a charakteru mazadla

Vplyv mazadla na mechanické vlastnosti práškov závisí najmä od ich veľkosti častíc a teda aj od veľkosti ich špecifického povrchu. Menšie častice mazadla s väčším špecifickým povrchom majú negatívnejší vplyv na pevnosť a disolúciu tabliet. Spôsobené je to tým, že menšie častice majú väčší špecifický povrch a sú teda schopné efektívnejšie pokryť povrch spojív, resp. vytvoriť vrstvu filmu a tým redukovať medzičasticové väzby. Týmto spôsobom teda následne dochádza k znižovaniu pevnosti výliskov.^[38]

Zároveň so zvyšujúcou sa koncentráciou mazadla v zmesi sa zhoršujú vlastnosti tabliet. Princípom, na základe ktorého ovplyvňuje koncentrácia mazadla pevnosť výliskov, je zvýšenie množstva častíc mazadla, ktoré je schopné pokryť povrch častíc suchého spojiva. Kvôli tomuto nežiadúcemu efektu by mala byť koncentrácia mazadla v zmesi v čo najmenšom potrebnom množstve. Nižšia koncentrácia totiž vedie k pomalšej tvorbe filmu mazadla a menšiemu ovplyvneniu vlastností tabliet.^[39]

Aglomerácia častíc taktiež zohráva rolu pri lubrikácii materiálu. Aglomerované častice mazadla totižto majú menší špecifický povrch a teda majú menší vplyv na pevnosť výliskov.^[39]

Vplyv podmienok miesenia na účinnosť mazadla

Doba miesenia zmesi s mazadlom, rovnako ako aj intenzita miesenia, ovplyvňuje výsledné vlastnosti tablety. Všeobecne platí, že s predlžujúcou sa dobou miesenia sa nežiadúce účinky na zmes zvyšujú. S predlžujúcim sa časom totižto dochádza k zvýšenej adherencii mazadla na povrch suchého spojiva, čo vedie k lepšiemu pokrytiu častíc a vytvoreniu filmu mazadla. Pevnosť tablety sa teda znižuje na základe zníženia počtu interakcií medzi časticami. Odporúča sa teda, aby bola doba miesenia skrátená na čo najkratší potrebný čas.^[41, 42]

Zníženie deštrukčnej sily tabliet bolo pozorované aj u veľkých priemyselných miesiacich zariadení. Pre tieto zariadenia je charakteristická vyššia intenzita miesenia, rovnako ako aj vyššia šmyková sila, ktorá v porovnaní s menšími laboratórnymi zariadeniami výraznejšie negatívne ovplyvňuje vlastnosti tabliet. Zároveň väčší objem mieseného spojiva spôsobuje zvýšenie šmykových síl a teda negatívny dopad na výsledné vlastnosti tablety.^[39]

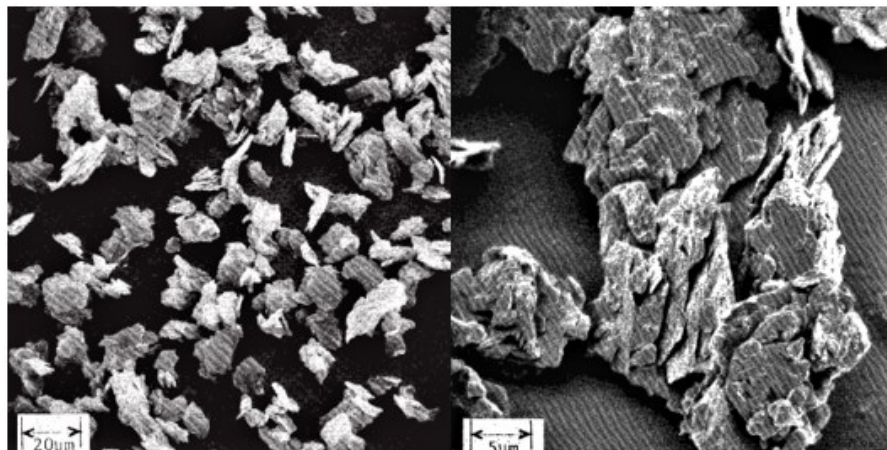
5.4.3. Stearan horečnatý

Stearan horečnatý je jemný prášok bielej farby s miernym zápachom po kyseline stearovej. Nie je toxický po perorálnom ani inhalačnom užití a nedráždi pokožku. Je prakticky nerozpustný v ethanole, éthere a vode. Prášok je zmesou horečnatých solí s organickými kyselinami rastlinného alebo živočíšneho pôvodu, najmä s kyselinou stearovou a palmitovou v rôznom pomere. Obsah horčička je 4 – 5 % a obsah kyseliny stearovej vo frakcií mastných kyselín je najmenej 40 %.^[43, 44] Najčastejšie sa pripravuje saponifikáciou mastných kyselín hydroxidom sodným, kedy získavame formu sodnej soli. Následne dochádza k pridaniu roztoku síranu horečnatého a k precipitácií stearanu horečnatého.^[37]

Vo farmaceutickej technológii sa najčastejšie využíva ako mazadlo a klzná látka pri príprave tabliet a kapsúl, pričom sa jeho koncentrácia v zmesi pohybuje v rozmedzí 0,25 – 5,0 %. Inkompatibility nachádzame v použití so silnými kyselinami a zásadami, a so soľami železa.^[43]

V súčasnosti prebieha mnoho štúdií, ktoré sledujú vplyv rôznych parametrov na lubrikačné vlastnosti stearanu horečnatého (Obr. č. 9). Javí sa, že najväčší význam na túto vlastnosť má veľkosť jeho častíc a ich špecifický povrch.^[37, 45] Zmesi s menšími časticami

a s väčším špecifickým povrchom vykazujú lepšie lubrikačné vlastnosti.^[45] I napriek početným snahám odhaliť od čoho závisí lubrikačná schopnosť stearanu horečnatého, nie je možné jednotne sa zhodnúť na konečnom závere.



Obr. č. 9: Stearan horečnatý – vľavo priblíženie 600x, vpravo 2400x^[43]

Vďaka svojmu hydrofóbnemu charakteru môže znižovať disolúciu liečiva z tablety. Pri jeho použití ako mazadla pri lisovaní tabliet teda treba dbať na to, aby jeho koncentrácia v zmesi bola v čo najmenšom potrebnom množstve. So zvyšujúcou sa koncentráciou totižto dochádza k lepšiemu pokrytiu povrchu častíc mazadlom, čo vedie k redukcií ich medzičasticových väzieb. Pozor treba dať i na dĺžku samotného procesu miesenia, pretože čím dlhšie sa zmes miesi, tým má stearan horečnatý nepriaznivejší vplyv. S predlžujúcou sa dobou miesenia dochádza k lepšej distribúcií stearanu horečnatého v zmesi a k rovnakému účinku, ako aj v prípade jeho vyššej koncentrácie v zmesi.^[42] Predĺžená doba miesenia spolu s jeho rastúcim podielom v práškovej zmesi vedie k výraznému spomaleniu procesu disolúcie, znižuje deštrukčnú silu tablety a zvyšuje sa jej oder.^[43]

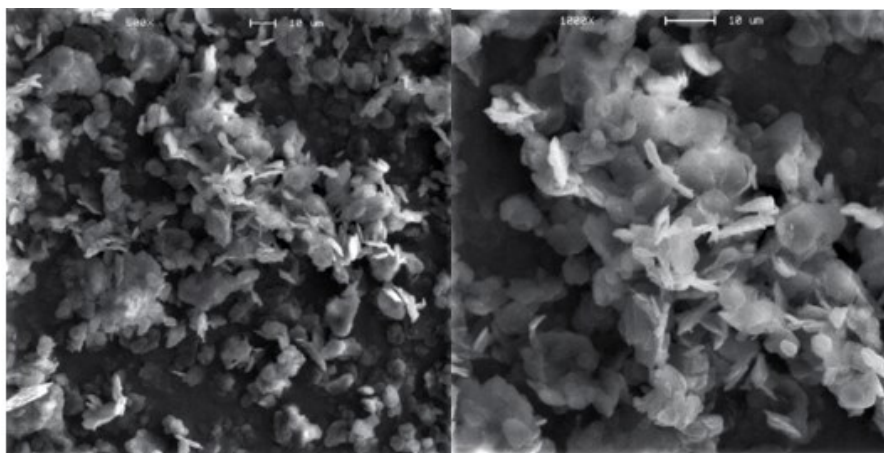
Kvôli rozdielom medzi jednotlivými komerčne dodávanými baleniami tohto mazadla nie je možné jednoznačne určiť jeho vplyv na miesenú zmes. Rozdiely medzi jednotlivými baleniami nachádzame najmä v jeho kryštalickej štruktúre. Buď sa môže vyskytovať v amorfnej forme, alebo vo forme hydrátu. Najčastejšie komerčne dostupný MgSt. pozostáva z dihydrátu alebo z kombinácie monohydrátu, dihydrátu a trihydrátu. Niektorí dodávatelia zas ponúkajú stearan horečnatý, ktorý obsahuje väčšie množstvo amorfných zložiek. Ako najúčinnnejšie mazadlo však môžeme považovať jeho dihydrát.^[37, 38]

5.4.4. Stearylfumarát sodný

Stearylfumarát sodný, rovnako ako aj stearan horečnatý, sa používa ako mazadlo pri výrobe tabliet a ako klzná látka pri výrobe kapsúl. Jeho koncentrácia v zmesi sa pohybuje v rozmedzí od 0,5 % do 2 %. Ide o jemný biely prášok s časticami ploského kruhovitého tvaru (Obr. č. 10). Je prakticky nerozpustný v etanole, chloroforme a acetóne a nie je toxický ani dráždivý.^[46]

Pripravuje sa reakciou stearylalkoholu s anhydridom kyseliny maleínovej, pričom produkt tejto reakcie podlieha izomerizácií nasledovanej produkciou soli stearylfumarátu sodného. V porovnaní so stearanom horečnatým je menej hydrofóbny, čo sa odzrkadľuje na jeho menšom vplyve na disolúciu tabliet.^[36]

Vďaka čiastočne hydrofilným vlastnostiam SSF voda lepšie preniká tabletou a nedochádza tak k výraznému predĺženiu doby rozpadu a disolučného času tabliet. S predlžujúcim sa časom miesenia sa zlepšujú lubrikačné a antiadhezívne vlastnosti tohto mazadla. Jeho účinok závisí aj od veľkosti častíc, pretože čím majú častice stearylfumarátu sodného väčší špecifický povrch, tým je jeho účinnosť lepšia. Rovnako jeho účinnosť ovplyvňuje aj koncentrácia v zmesi.^[36, 38]



Obr. č. 10: Stearylfumarát sodný – vľavo priblíženie 500x, vpravo 1000x^[46]

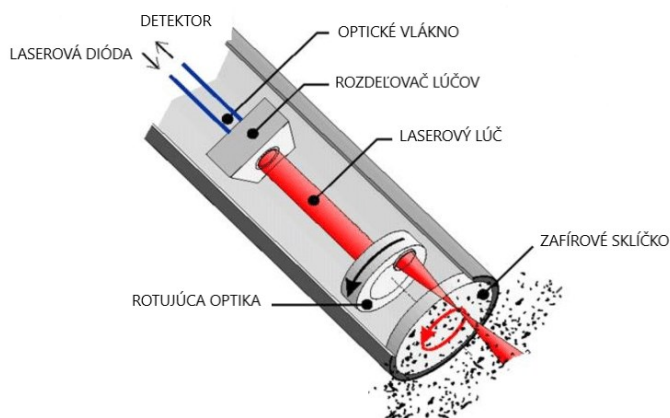
Vo všeobecnosti však môžeme tvrdiť, že v porovnaní so stearanom horečnatým vykazuje stearylfumarát sodný menší vplyv na mechanické vlastnosti tabliet. Pevnosť tabliet je vyššia a oder tabliet je nižší. Disolučný čas nie je ovplyvnený tak ako v prípade MgSt., k lisovaniu je možné využiť menšiu lisovaciu silu. SSF je teda vhodnou náhradou

stearanu horečnatého v prípade jeho inkompatibilit s zmesou, alebo ak chceme siahnuť po mazadle s menším vplyvom na výsledný produkt.^[38]

5.5. Metóda merania odrazu zaostrených lúčov (FBRM)

Metóda merania zaostrených lúčov (FBRM) je optickou metódou, ktorá nám umožňuje in situ monitorovanie zmeny veľkosti a počtu častíc v reálnom čase. Výhodou tejto metódy je, že nevyžaduje prípravu vzoriek, ale priamo kontinuálne dochádza k meraniu týchto parametrov v plnej koncentrácii sledovanej látky počas prebiehajúceho pokusu.^[47] Pomocou tejto metódy môžu byť tiež monitorované prebiehajúce procesy ako napríklad kryštalizácia, flokulácia alebo emulzifikácia.^[48]

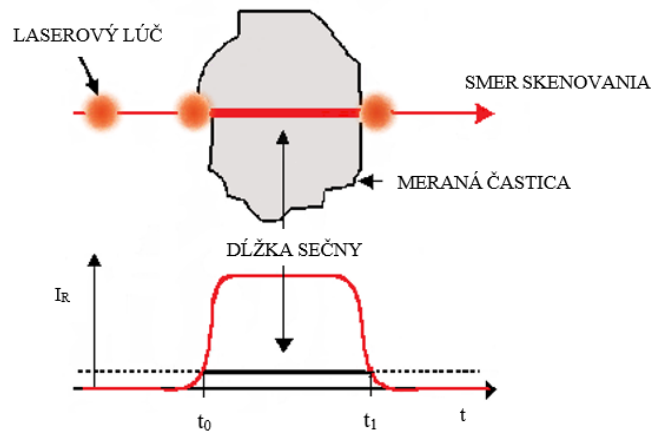
Samotné zariadenie sa skladá z riadiacej jednotky, ktorá emituje laserové žiarenie o vlnovej dĺžke 780 nm.^[47] Vystupuje z nej optický kábel, ktorým je laserový lúč vedený do sondy (Obr. č. 11). Na špičke sondy je zafírové sklíčko, cez ktoré lúč laseru prechádza do meraného média. Pri meraní častíc zabezpečuje optická sústava vo vnútri sondy svojim pohybom rotáciu lúču. Pohyb laserového lúču je charakterizovaný kružnicovou trajektóriou a dochádza tým k prežiareniu častíc pohybujúcich sa pred zafírovým sklíčkom. Rýchlosť rotácie lúču je presne definovaná na 2 m/s.^[47, 49]



Obr. č. 11: Detail meracej sondy (upravené podľa ^[49])

Meranie častíc prebieha nasledovne: Špička sondy sa ponorí do média, ktoré obsahuje nami merané častice. Akonáhle lúč prechádzajúci zafírovým sklíčkom narazí na časticu, ktorá popred toto sklíčko prechádza, časť lúču sa odrazí naspäť a zaznamenáva ho detektor v zariadení.^[49, 50] Intenzita signálu je nulová, ak lúč prechádza médiom bez

toho, aby narazil na časticu. Ak však lúč na časticu narazí, tak na základe doby, počas ktorej sa lúč odrážal od relatívne homogénneho povrchu častice, vieme následne vypočítať jej sečnu, resp. jej veľkosť (Obr. č. 12). Počas toho, kým lúč obehne vzdialenosť dvoch metrov, dochádza k zmeraniu rádovo stoviek až tisícok častíc.^[49] Následne je software zariadenia na základe zozbieraných informácií o jednotlivých časticách schopný vypočítať distribúciu častíc v nami sledovanom médiu.



Obr. č. 12: Meranie veľkosti sečny/častice (upravené podľa ^[51])

Prístroj je schopný zaznamenávať častice vo veľkosti od 1 μm do cca 2 mm.^[48] Ide o stokanálové zariadenie, pričom jednotlivé kanály zaznamenávajú veľkosti častíc v určitých intervaloch.^[52] Najväčšia distribúcia častíc je vo veľkostiach 1 – 100 μm , od 100 μm sú intervaly, do ktorých sú častice zaradzované širšie. Metóda je teda citlivejšia k zaznamenávaniu, resp. k monitorovaniu menších častíc.

Aby bola metóda čo najviac presná, bolo by ideálne, aby sa častice pohybovali tesne popred zařírové sklíčko. Meranie by bolo vo fokálnej rovine, kedy je lúč zaostrený a nekonečne tenký. Výsledky merania by boli vtedy najpresnejšie.^[47] Reálne sa však častice pohybujú v rôznych vzdialenostiach od tohto sklíčka. So zväčšujúcou sa vzdialenosťou od sklíčka sa šírka laserového lúču zväčšuje (lúč si môžeme predstaviť ako kužel), a teda môže skresľovať veľkosť častice. Napríklad, ak vo vzdialenosti 250 μm od sklíčka má laserový lúč polomer 30 μm , veľkosť nameraná týmto lúčom pre 5 μm časticu môže byť až 35 μm .^[50] Ďalším faktorom, ktorý môže skresľovať výsledky je natočenie častice. Častica totižto môže byť nepravidelného tvaru, čím poskytuje širokú distribúciu sečien. Odrazí sa to na šírke distribúcie populácie meraných častíc. Taktiež transparentné vzorky nie je možné touto metódou kvalitne zmerať, pretože lúč sa od nich dostatočne neodráža.^[47]

6. Experimentálna časť

6.1. Použité suroviny

- **Mikrokryštalická celuloza Microcel® MC 102**
 - výrobca: Roquette, Francúzsko
 - šarža: 195000077

- **Mikrokryštalická celuloza Microcel® MC 200**
 - výrobca: Roquette, Francúzsko
 - šarža: 185012237

- **Silicifikovaná mikrokryštalická celuloza Prosolv® SMCC 90**
 - výrobca: JRS Pharma GmbH & Co. KG, SRN
 - šarža: P9S2404

- **Stearyl fumarát sodný – Pruv.**
 - výrobca: JRS Pharma GmbH & Co. KG, SRN
 - šarža: 865

- **Stearan horečnatý**
 - výrobca: Across Organics, New Jersey, USA
 - šarža: A011241701

6.2. Použité prístroje

- **analytické váhy AND HR-120**
 - výrobca: A&D Company, Limited, Japonsko
 - váživosť váh do 120 g
 - presnosť váženia 0,001 g

- **digitálne váhy KERN 440-33N**
 - výrobca: GOTTL KERN & SOHN GmbH, SRN
 - váživosť váh do 200 g
 - presnosť váženia 0,01 g

- **miesiace zariadenie kocka KB 15S**
 - výrobca: Erweka GmbH, SRN
 - kocka z nerezovej ocele s objemom 3,5 litra
 - v kocke sú umiestnené tri tyče z nerezového materiálu
 - možnosť nastavenia rýchlosti otáčok
 - zabezpečuje homogénne miesenie vďaka padavému pohybu zmesi

- **miesiace zariadenie Turbula® T2F**
 - výrobca: Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Švajčiarsko
 - trojrozmerné (3D) miesiace zariadenie
 - k miešaniu je možné použiť nádoby rôzneho tvaru a veľkosti
 - nádobu na svojom mieste držia skrútené elastické napínače
 - maximálne množstvo možné v zariadení miesiť sú 2 litre
 - nastaviteľná rýchlosť 3D pohybu

- **prístroj na stanovenie sypnosti Erweka GT**
 - výrobca: Erweka GmbH, SRN
 - prístroj je možné použiť k meraniu času, za ktorý prášková zmes vytečie otvorom v násypke alebo k meraniu množstva zmesi, ktorá pretečie násypkou za určitý čas

- vďaka laseru, ktorý je súčasťou zariadenia je možné merať i sypný uhol
 - násypka je z nerezovej ocele, veľkosť otvoru násypky je možné nastaviť
- **zariadenie pre stanovenie zdanlivých objemov práškov Erweka SVM 102**
 - výrobca: Erweka GmbH, SRN
 - súčasťou zariadenia je odmerný valec, v ktorom sa prášková zmes sklepa
- **materiálový testovací prístroj T1-FRO 50 TH. A1K Zwick/Roell**
 - výrobca: Zwick GmbH & Co., SRN
 - univerzálne zariadenie primárne určené k testom hodnotiacim vlastnosti materiálu v ťahu a vplyvom tlaku
 - zariadenie je možné použiť k lisovaniu tabliet v špeciálnej matrici
 - je možné nastaviť rýchlosť lisovania a silu zaťaženia do 50 kN
 - vďaka programu testExpert V 9.01 v PC je možné hodnotiť energetický profil lisovacieho procesu
- **prístroj na testovanie oderu tabliet Sotax FT2**
 - výrobca: Sotax Co., Švajčiarsko
 - friabilátor s možnosťou nastavenia rýchlosti otáčok
 - prístroj pozostávajúci z plastového bubienku s vnútorným priemerom 283 mm až 291 mm a s hĺbkou 36 mm až 40 mm
 - súčasťou bubienka je priehradka zabezpečujúca prevaľovanie tabliet v prístroji
 - bubienok je pripevnený na pohyblivú os zariadenia
- **prístroj k automatickému zaznamenávaniu doby rozpadu tabliet Pharmatron Disi Test 50**
 - výrobca: Sotax Co., Švajčiarsko
 - súčasťou prístroja je košíček s magnetickým úchytom

- vďaka dotykovej obrazovke je ovládanie zariadenia veľmi jednoduché
 - médium je temperované na požadovanú teplotu v kadičke pomocou indukcie, čím je doba zahriatia média skrátená na 3 až 5 minút
 - doby rozpadu tabliet sú elektronicky zaznamenávané, čím je vylúčená subjektívna chyba pri vizuálnej detekcii pracovníkom
- **prístroj k meraniu doby rozpadu pomocou FBRM metódy Particle Track G400**
 - Mettler Toledo, USA
 - zariadenie pozostávajúce z riadiacej jednotky a sondy
 - optická sústava vo vnútri sondy zabezpečuje pohyb laserového lúču cez zafirové sklíčko
 - software zariadenia zabezpečuje roztriedenie zaznamenaných hodnôt do jednotlivých kanálov

6.3. Použité metódy

Pri experimentálnej práci bolo prvým krokom pripravenie práškových zmesí v dvoch typoch miesiacich zariadení – v miesiacej kocke a miesiči Turbula. U zmesí so stearanom horečnatým boli hodnotené tokové vlastnosti (sypná hustota, strasená hustota, Hausnerov pomer a index stlačiteľnosti) a boli vylisované tablety, ktoré boli podrobené skúškam na oder, dobu rozpadu a FBRM metóde (Ing. David Smrčka, Ph.D., Zentiva Group a.s.). Zo zmesí so stearyl fumarátom sodným boli lisované tablety, ktoré boli následne podrobené skúškam na oder a dobu rozpadu.

Výsledky jednotlivých meraní boli vložené do prehľadných tabuliek a grafov. Hodnoty tokových charakteristík a doby rozpadu boli štatisticky spracované pomocou počítačového programu Excel. Štatistická významnosť výsledkov bola zhodnotená pomocou nepárového t-testu s hladinou významnosti 0,05.

6.3.1. Príprava práškovej zmesi

Tabletoviny boli pripravené v dvoch typoch miesiacich zariadení. Jedným z nich bolo zariadenie kocka a druhým bolo zariadenie Turbula. Do miesiacej kocky boli prášky nasypávané priamo. Najskôr bola nasypaná časť mikrokryštalickej celulosy, nasledovalo mazadlo a na koniec bol vsypaný zvyšok mikrokryštalickej celulosy. Do zariadenia Turbula bol prášok vkladajú vo vopred pripravenej nádobke.

Rýchlosť miesenia na oboch zariadeniach bola 34 otáčok za minútu, resp. kmitov za minútu.

- **Príprava práškových zmesí určených k lisovaniu tabliet a ich následnému testovaniu na oder a rozpad**

V každom z miesiacich zariadení kocka alebo Turbula bolo pripravených 10 g práškovej zmesi mikrokryštalickej celulosy s obsahom mazadla 1 %. Finálna zmes teda pozostávala z 9,9 g mikrokryštalickej celulosy (Microcel[®] MC 102 alebo MC 200) alebo silicifikovanej mikrokryštalickej celulosy (Prosolv[®] SMCC P90) a z 0,1 g mazadla – stearanu horečnatého alebo stearyl fumarátu sodného. Doby miesenia boli 2 a 4 minúty. Celkovo bolo pripravených 24 práškových zmesí (Tab. č. 2).

Tab. č. 2: Typy formulácií zmesí MCC a mazadla

Typ formulácie	Miesiace zariadenie	Typ celulosy	Mazadlo	Doba miesenia
K P90 st2	kocka	P 90	1 % st.	2 min
K P90 st4	kocka	P 90	1 % st.	4 min
K MCC102 st2	kocka	MC 102	1 % st.	2 min
K MCC102 st4	kocka	MC 102	1 % st.	4 min
K MCC200 st2	kocka	MC 200	1 % st.	2 min
K MCC200 st4	kocka	MC 200	1 % st.	4 min
T P90 st2	Turbula	P 90	1 % st.	2 min
T P90 st4	Turbula	P 90	1 % st.	4 min
T MCC102 st2	Turbula	MC 102	1 % st.	2 min
T MCC102 st4	Turbula	MC 102	1 % st.	4 min
T MCC200 st2	Turbula	MC 200	1 % st.	2 min
T MCC200 st4	Turbula	MC 200	1 % st.	4 min
K P90 Pr2	kocka	P 90	1 % Pruv.	2 min
K P90 Pr4	kocka	P 90	1 % Pruv.	4 min
K MCC102 Pr2	kocka	MC 102	1 % Pruv.	2 min
K MCC102 Pr4	kocka	MC 102	1 % Pruv.	4 min
K MCC200 Pr2	kocka	MC 200	1 % Pruv.	2 min
K MCC200 Pr4	kocka	MC 200	1 % Pruv.	4 min
T P90 Pr2	Turbula	P 90	1 % Pruv.	2 min
T P90 Pr4	Turbula	P 90	1 % Pruv.	4 min
T MCC102 Pr2	Turbula	MC 102	1 % Pruv.	2 min
T MCC102 Pr4	Turbula	MC 102	1 % Pruv.	4 min
T MCC200 Pr2	Turbula	MC 200	1 % Pruv.	2 min
T MCC200 Pr4	Turbula	MC 200	1 % Pruv.	4 min

- **Príprava práškových zmesí určených k hodnoteniu tokových vlastností**

V každom z mesiacich zariadení kocka alebo Turbula bolo pripravených 22 g zmesi jednotlivých mikrokryštalických celulos (Microcel[®] MC 102 alebo MC 200) alebo silicifikovanej mikrokryštalickej celulosy (Prosolv[®] SMCC P90) so stearanom horečnatým v koncentrácií 1 %. Doby miesenia pre každé zariadenie boli opäť 2 a 4 minúty.

Celkovo bolo pripravených 12 práškových zmesí.

6.3.2. Tokové vlastnosti práškov

- **Sypnosť práškov**

Sypnosť jednotlivých práškov bola hodnotená na základe metódy vytekania prášku otvorom násypky. Na prístroji Erweka GT bol meraný čas, za ktorý pretečie dané množstvo prášku cez otvor v násypke. K meraniu boli použité práškové zmesi mikrokryštalických celulos alebo silicifikovanej mikrokryštalickej celulosy so stearanom horečnatým.

Na displeji zariadenia boli nastavené podmienky pre vykonanie skúšky. Išlo o metódu „Volume Flow Rate“, veľkosť otvoru násypky bola nastavená na 11,3 mm, objem násypky bol 100 ml. Násypka bola pred každým meraním najskôr dvakrát presypaná danou zmesou a až následne bolo prevedené samotné testovanie. Do uzavretej kovovej násypky bolo nasýpaných 20 g pripravenej zmesi a spustil sa test. Dno násypky sa otvorilo a meral sa čas, za ktorý dané množstvo práškovej zmesi pretieklo otvorom. Pod násypkou bola umiestnená nádoba, do ktorej prášková zmes vytekla. Meranie pre každú zmes bolo opakované päťkrát, výsledky boli spriemerované, boli vypočítané smerodajné odchýlky a z výsledných hodnôt boli zostavené tabuľky. Po každom meraní pre konkrétnu zmes bola násypka očistená, aby zvyšky predchádzajúcej práškovej zmesi nemohli ovplyvniť ďalšie meranie.

Sypnosť práškov bola meraná pri vlhkosti vzduchu 31,5 % a teplote v miestnosti 21,1 °C.

- **Stanovenie sypnej a strasenej hustoty práškov, výpočet indexu stlačiteľnosti a Hausnerovho pomeru**

K charakterizácii tokových vlastností práškov sa taktiež využíva index stlačiteľnosti a Hausnerov pomer. Na základe týchto dvoch parametrov sme schopní zhodnotiť tok práškov. Obe hodnoty je možné vypočítať buď zo zdanlivých objemov alebo zo zdanlivých hustôt práškov.^[53]

Sypná hustota je pomer hmotnosti voľne nasypného nestraseného prášku k jeho objemu (1). Zahrňuje i voľný objem medzi časticami a závisí teda na hustote častíc rovnako ako aj na ich priestorom usporiadaní. Strasená hustota prášku sa hmotnostne rovná sypnej hustote, avšak líši sa objemom. Prášok o rovnakej hmotnosti zaujíma menší objem, čo je spôsobené mechanickým sklepaním práškovej zmesi.^[53]

K stanoveniu týchto parametrov bol využívaný prístroj Erweka SVM 102. Suchý odmerný valec o objeme 50 ml bol vytáraný na analytických váhach a bez sklepnutia bolo nasypných 50 ml (V_0) práškovej zmesi. Hmotnosť nasypného prášku (m) bola zaznamenaná do tabuľky. Odmerný valec bol opatrne upevnený do zariadenia. Počet sklepnutí bol nastavený na 1250 sklepnutí, pričom každá vzorka bola premeraná trikrát. Mechanické sklepanie bolo dosiahnuté dvíhaním a následným padaním odmerného valca upevneného v zariadení. Výsledný strasený objem (V_f) bol opäť zaznamenaný do tabuľky. Podľa vzťahov (1) a (2) bola vypočítaná sypná a strasená hustota.^[53]

$$\rho_{syp.} = \frac{m}{V_0} \quad (1)$$

$\rho_{syp.}$ – sypná hustota [g/ml]

m – hmotnosť [g]

V_0 – sypný objem prášku [ml]

$$\rho_{stras.} = \frac{m}{V_f} \quad (2)$$

$\rho_{stras.}$ – strasená hustota [g/ml]

m – hmotnosť [g]

V_f – strasený objem prášku [ml]

Z troch hodnôt pre $\rho_{syp.}$ a pre $\rho_{stras.}$ bola vypočítaná priemerná hodnota sypnej a strasenej hustoty pre každú vzorku prášku. Následne bol pre každú zmes z týchto hodnôt vypočítaný Hausnerov pomer a index stlačiteľnosti. Tieto dve hodnoty merajú schopnosť práškov byť stlačovanými.

Hausnerov pomer je možné vypočítať podľa vzťahu (3) alebo (4) a index stlačiteľnosti podľa vzťahu (5) alebo (6).^[53]

Pre výpočet Hausnerovho pomeru (HP) platia vzťahy:

$$HP = \frac{V_0}{V_f} \quad (3)$$

$$HP = \frac{\rho_{stras.}}{\rho_{syp.}} \quad (4)$$

Pre výpočet indexu stlačiteľnosti (IS) platia vzťahy:

$$IS = 100 \cdot \frac{V_0 - V_f}{V_0} \quad (5)$$

$$IS = 100 \cdot \frac{\rho_{stras.} - \rho_{syp.}}{\rho_{stras.}} \quad (6)$$

Všetky výsledné hodnoty Hausnerovho pomeru a indexu stlačiteľnosti boli nakoniec zaznamenané a hodnotené podľa tabuľky č. 3.

Tab. č. 3: Charakter toku práškových zmesí podľa Českého lékopisu 2017, dodatku 2020

Charakter toku	Index stlačiteľnosti v %	Hausnerov pomer
výborný	1 – 10	1,00 – 1,11
dobrý	11 – 15	1,12 – 1,18
primeraný	16 – 20	1,19 – 1,25
priemerný	21 – 25	1,26 – 1,34
zlý	26 – 31	1,35 – 1,45
veľmi zlý	32 – 37	1,46 – 1,59
veľmi, veľmi zlý	> 38	> 1,60

6.3.3. Príprava tabliet

Z práškových zmesí mikrokryštalických celulos s mazadlami boli ihneď po namiesení lisované tablety na materiálovom testovacom zariadení Zwick/Roell.

Na analytických váhach bolo z každej pripravenej zmesi navážených 16 navážok o hmotnosti $0,5000 \pm 0,0010$ g. Jednotlivé navážky boli kvantitatívne prevedené z karty do lisovacej matrice pomocou štetca. Samotná matrica pozostáva zo štyroch častí - z dvojitého plášťa, z dolného a horného trňa a zo zaistovacieho čapu. Dutinu v dvojitom plášti uzatvára zo spodnej strany dolný trň, ktorý je upevnený pomocou zaistovacieho čapu. Do takto uzavretej dutiny bola nasypaná navážka vzorky. Naplnená matrica bola sklepnutá a následne bol do nej vložený horný trň.

Pripravená matrica bola vložená medzi čeľuste testovacieho zariadenia. V programe testExpert V 9.01 boli vopred stanovené podmienky, za ktorých lisovanie tabliet prebehlo. Išlo o predzaťaženie 2 N, rýchlosť pohybu čeľustí bola 40 mm/min a lisovacia sila bola 5 kN. Po dokončení lisovacieho procesu bola matrica z prístroja vytiahnutá, zaistovací čap a dolný trň boli odstránené. Vylisovaná tableta bola opatrným zatlačením na horný trň z matrice vytlačená. Po každej vylisovanej tablete boli jednotlivé časti matrice očistené buničinou, aby meranie ďalších vzoriek nebolo ovplyvnené predošlou zmesou.

Celkovo bolo z každej zmesi pripravených 16 okrúhlych tabliet s hladkým povrchom, pričom 6 z nich bolo použitých k testom na rozpad tabliet pomocou prístroja Disi Test a 10 z nich k testu na oder neobalených tabliet. Tablety boli uchovávané v sklenenej tube valcovitého tvaru. Aby nedošlo k oderu behom skladovania boli v nádobke fixované vatou.

Dodatočne boli vylisované 4 tablety z práškových zmesí so stearanom horečnatým, ktoré boli určené k meraniu doby rozpadu pomocou FBRM metódy. Tablety boli lisované za rovnakých podmienok a skladované rovnakým spôsobom ako tie predošlé.

6.3.4. Oder tabliet

Skúška na oder neobalených tabliet hodnotí mechanickú odolnosť tabliet voči mechanickému namáhaniu za presne stanovených podmienok. Ide o liekopisnú skúšku,

ktorá hodnotí úbytok hmotnosti tabliet, ktorý je spôsobený prevaľovaním sa tabliet v bubienku a zároveň ich vzájomným narážaním do seba.^[54]

Oder bol hodnotený na friabilátore Sotax FT2. Tablety boli testované minimálne po dni a maximálne po týždni od vylisovania.

Na testovanie bolo použitých 10 tabliet, ktoré boli pred testovaním zbavené prachu jemným štetcom. Následne boli tablety zvážené na analytických váhach s presnosťou na 0,1 mg. Na displeji zariadenia bola zadaná hmotnosť tabliet a tablety boli vložené do testovacieho zariadenia. Rýchlosť otáčania bola nastavená na 25 otáčok za minútu. Po 100 otáčkach sa zariadenie zastavilo a tablety sa z neho automaticky uvoľnili do nádoby pod bubienkom. Pred konečným meraním hmotnosti bolo potrebné zbaviť tablety prachu rovnako ako aj na začiatku merania. Výsledná hmotnosť tabliet bola zvážená na analytických váhach a opäť bola zadaná do prístroja, ktorý automaticky vypočítal hmotnostný úbytok.

Všetky namerané hodnoty boli zaznamenané do tabuliek. Následne boli tieto hodnoty spracované do prehľadných grafov.

6.3.5. Meranie rozpadu tabliet liekopisnou metódou

Doba rozpadu je kvalitatívnou liekopisnou skúškou. Skúškou sa zisťuje či sa tablety alebo tobolky za daných experimentálnych podmienok rozpadnú vo zvolenom médiu behom predpísanej doby.^[55]

Rozpad tablety je podľa ČL 2017, dodatku 2020, definovaný ako stav, kedy na sitku nezostane žiaden zvyšok skúšanej tablety okrem mäkkého zvyšku bez pevného jadra alebo kúskov nerozpustného poťahu tablety alebo obalu tobolky, ktorá sa prilepí na spodnú stranu disku alebo zostane na sitku.^[55]

Pri práci bol použitý automatický prístroj na stanovenie doby rozpadu tabliet Pharmatron – Disi Test 50 (Obr. č. 13). Na rozdiel od zariadenie Erweka ZT 301 nie je potrebný vodný kúpeľ a detekcia rozpadu tabliet neprebíha na základe subjektívneho vizuálneho vnemu.



Obr. č. 13: Zariadenie Disi Test 50^[56] **Obr. č. 14:** Disi Test 50 – košíček^[56]

Do kadičky bolo naliatych 750 ml média, ktoré v našom prípade predstavovala čistená voda. Do média bol vložený kovový pliešok a kadička bola umiestnená na indukčnú dosku integrovanú v zariadení. Vďaka kovovému pliešku dochádzalo k rovnomernému zahrievaniu média na nami požadovanú teplotu. Teplota bola nastavená na $37 \pm 0,5$ °C. V košíčku (Obr. č. 14) je šesť otvorov, pričom do každého z nich sa vložila sklenená rúrka. Tieto otvory boli zo spodnej strany opatrené sitkom o veľkosti otvorov 2 mm. Do každej rúrky v košíčku bola umiestnená jedna tableta. Počas jedného merania boli premerané tablety len z jednej príslušnej formulácie. Na každú jednu tabletu sa umiestnil magnetický disk, ktorý zabraňoval tablete vyplávať na povrch. Zároveň tento disk elektronicky zaznamenával čas, kedy sa tableta rozpadla. Košíček bol k prístroju upevňovaný pomocou magnetického úchytu, čiže jeho čistenie a samotná práca s ním bola veľmi jednoduchá.

Akonáhle bola teplota média vytemperovaná na nami požadovanú teplotu testovanie bolo spustené. Košíček sa v médiu pohyboval vertikálnym pohybom a doba, kedy došlo k rozpadu tablety, bola prístrojom zaznamenaná. Po rozpade všetkých tablet sa prístroj zastavil a namerané hodnoty spolu so smerodajnými odchýlkami boli zapísané do príslušných tabuliek a spracované do grafov. Po každom meraní bolo médium vymenené a košíček s jednotlivými súčasťami vyčistený, aby boli zachované rovnaké podmienky pre každé meranie.

6.3.6. Meranie rozpadu tabliet FBRM metódou

Doba rozpadu FBRM metódou bola meraná len u tabliet z formulácií so stearanom horečnatým. Samotné meranie prebiehalo v kadičke s 250 ml média, v našom prípade išlo o čistenú vodu. Médium bolo vyhriate na 37°C. Kvôli podpore zmáčania hydrofóbných častíc bolo pridaných 100 mg laurylsíranu sodného. Jeho úlohou bolo zabezpečiť, aby sa častice nelepili na sondu a neskresľovali tak meranie. Do kadičky s médiom bola vložená sonda na meranie častíc. Do média bola vložená 1 tableta a miešadlo bolo zapnuté. Aby bolo možné premerať čo najviac častíc, pomaly boli zvyšované otáčky až na 200 otáčok/min. Miešanie zabezpečilo to, že väčšie kusy tablety, ktoré by nebolo možné premerať sa rozpadli na menšie zmerateľné častice. Následne boli výsledky meraní spracované do grafov.

7. Tabuľky

7.1. Tokové vlastnosti práškov

7.1.1. Hodnotenie sypnosti

Tab. č. 4: Hodnotenie sypnosti – formulácie s P90 a stearanom horečnatým

DS [s]	T P90 st2	T P90 st4	K P90 st2	K P90 st4
t₁	4,6	3,9	4,4	4,5
t₂	4,1	4,1	4,4	4,0
t₃	4,4	4,3	4,4	4,2
t₄	4,2	4,2	4,3	4,4
t₅	4,6	4,2	4,4	4,3
∅ t	4,4	4,1	4,4	4,3
SD	0,2	0,2	0,0	0,1

Tab. č. 5: Hodnotenie sypnosti – formulácie s MCC 102 a stearanom horečnatým

DS [s]	T MCC 102 st2	T MCC 102 st4	K MCC 102 st2	K MCC 102 st4
t₁	3,4	3,5	4,3	4,6
t₂	3,1	3,7	4,3	4,9
t₃	2,7	3,6	4,3	5,0
t₄	3,6	3,2	4,4	4,6
t₅	4,0	3,8	4,4	4,7
∅ t	3,4	3,6	4,3	4,8
SD	0,5	0,2	0,1	0,2

Tab. č. 6: Hodnotenie sypnosti – formulácie s MCC 200 a stearanom horečnatým

DS [s]	T MCC 200 st2	T MCC 200 st4	K MCC 200 st2	K MCC 200 st4
t₁	2,4	2,4	2,5	2,6
t₂	2,4	2,2	2,6	2,5
t₃	2,3	2,5	2,3	2,5
t₄	2,3	2,5	2,4	2,5
t₅	2,4	2,4	2,5	2,5
∅ t	2,4	2,4	2,5	2,5
SD	0,1	0,1	0,1	0,0

7.1.2. Hodnotenie sypnej a strasenej hustoty, IS a HP

Tab. č. 7: Hodnoty hustôt, HP a IS - formulácie s P90 (pozn. $V_0 = 50$ ml)

Formulácia	Strasený objem [ml]	Hmotnosť [g]	Sypná hustota [g/ml]	Strasená hustota [g/ml]	HP	IS
T P90 st2	39,25	17,41	0,35	0,44	1,22	18,18
	40,50	17,87	0,36	0,44		
	41,00	17,97	0,36	0,44		
	$\varnothing = 40,25$	$\varnothing = 17,75$	$\varnothing = 0,36$	$\varnothing = 0,44$		
	SD = 0,90	SD = 0,30	SD = 0,01	SD = 0,00		
T P90 st4	39,25	17,22	0,34	0,44	1,26	20,45
	41,00	17,86	0,36	0,44		
	39,50	17,48	0,35	0,44		
	$\varnothing = 39,92$	$\varnothing = 17,52$	$\varnothing = 0,35$	$\varnothing = 0,44$		
	SD = 0,95	SD = 0,32	SD = 0,01	SD = 0,00		
K P90 st2	40,75	18,18	0,36	0,45	1,25	20,00
	39,50	17,74	0,35	0,45		
	40,00	17,76	0,36	0,44		
	$\varnothing = 40,08$	$\varnothing = 17,89$	$\varnothing = 0,36$	$\varnothing = 0,45$		
	SD = 0,63	SD = 0,25	SD = 0,00	SD = 0,00		
K P90 st4	39,25	17,94	0,36	0,46	1,28	21,74
	39,00	17,78	0,36	0,46		
	39,00	17,77	0,36	0,46		
	$\varnothing = 39,08$	$\varnothing = 17,86$	$\varnothing = 0,36$	$\varnothing = 0,46$		
	SD = 0,14	SD = 0,10	SD = 0,00	SD = 0,00		

Tab. č. 8: Hodnoty hustôt, HP a IS - formulácie s MCC 102 (pozn. $V_0 = 50$ ml)

Formulácia	Strasený objem [ml]	Hmotnosť [g]	Sypná hustota [g/ml]	Strasená hustota [g/ml]	HP	IS
T MCC 102 st2	37,00	18,53	0,37	0,50	1,35	26,00
	37,00	18,59	0,37	0,50		
	37,00	18,85	0,38	0,51		
	$\varnothing = 37,00$	$\varnothing = 18,66$	$\varnothing = 0,37$	$\varnothing = 0,50$		
	SD = 0,00	SD = 0,17	SD = 0,00	SD = 0,00		
T MCC 102 st4	38,50	19,62	0,39	0,51	1,31	23,53
	38,50	19,25	0,39	0,50		
	37,50	19,21	0,38	0,51		
	$\varnothing = 38,17$	$\varnothing = 19,36$	$\varnothing = 0,39$	$\varnothing = 0,51$		
	SD = 0,58	SD = 0,23	SD = 0,00	SD = 0,01		
K MCC 102 st2	38,50	20,04	0,40	0,52	1,30	23,08
	38,75	20,24	0,40	0,52		
	38,50	20,09	0,40	0,52		
	$\varnothing = 38,58$	$\varnothing = 20,12$	$\varnothing = 0,40$	$\varnothing = 0,52$		
	SD = 0,14	SD = 0,10	SD = 0,00	SD = 0,00		
K MCC 102 st4	39,00	21,19	0,42	0,54	1,29	22,22
	39,00	21,17	0,42	0,54		
	39,00	21,16	0,42	0,54		
	$\varnothing = 39,00$	$\varnothing = 21,17$	$\varnothing = 0,42$	$\varnothing = 0,54$		
	SD = 0,00	SD = 0,02	SD = 0,00	SD = 0,00		

Tab. č. 9: Hodnoty hustôt, HP a IS - formulácie s MCC 200 (pozn. $V_0 = 50$ ml, pre K MCC200 st4 $V_0 = 48$ ml)

Formulácia	Strasený objem [ml]	Hmotnosť [g]	Sypná hustota [g/ml]	Strasená hustota [g/ml]	HP	IS
T MCC 200 st2	40,25	20,56	0,41	0,51	1,24	19,61
	40,25	20,37	0,41	0,51		
	40,00	20,13	0,40	0,50		
	$\emptyset = 40,17$	$\emptyset = 20,35$	$\emptyset = 0,41$	$\emptyset = 0,51$		
	$SD = 0,14$	$SD = 0,22$	$SD = 0,00$	$SD = 0,00$		
T MCC 200 st4	39,00	20,12	0,40	0,52	1,30	23,08
	39,00	20,15	0,40	0,52		
	38,00	20,12	0,40	0,53		
	$\emptyset = 38,67$	$\emptyset = 20,13$	$\emptyset = 0,40$	$\emptyset = 0,52$		
	$SD = 0,58$	$SD = 0,02$	$SD = 0,00$	$SD = 0,01$		
K MCC 200 st2	41,00	21,47	0,43	0,52	1,23	18,87
	40,25	21,50	0,43	0,53		
	40,50	21,47	0,43	0,53		
	$\emptyset = 40,58$	$\emptyset = 21,48$	$\emptyset = 0,43$	$\emptyset = 0,53$		
	$SD = 0,38$	$SD = 0,02$	$SD = 0,00$	$SD = 0,01$		
K MCC 200 st4	40,00	21,50	0,45	0,54	1,20	16,67
	39,50	21,48	0,45	0,54		
	39,50	21,50	0,45	0,54		
	$\emptyset = 39,67$	$\emptyset = 21,49$	$\emptyset = 0,45$	$\emptyset = 0,54$		
	$SD = 0,29$	$SD = 0,01$	$SD = 0,00$	$SD = 0,00$		

7.2. Oder tablet

Tab. č. 10: Hodnotenie oderu tablet – formulácia s P90

Formulácia	Hmotnosť pred skúškou [g]	Hmotnosť po skúške [g]	Úbytok hmotnosti [%]
T P90 st2	4,9976	4,9848	0,2561
T P90 st4	4,9759	4,9678	0,1628
T P90 Pr2	4,9684	4,9604	0,1610
T P90 Pr4	4,9759	4,9659	0,2010
K P90 st2	4,9762	4,9653	0,2190
K P90 st4	4,9760	4,9651	0,2191
K P90 Pr2	4,9727	4,9605	0,2453
K P90 Pr4	4,9823	4,9713	0,2208

Tab. č. 11: Hodnotenie oderu tablet – formulácie s MCC 102

Formulácia	Hmotnosť pred skúškou [g]	Hmotnosť po skúške [g]	Úbytok hmotnosti v [%]
T MCC102 st2	4,9970	4,9752	0,4363
T MCC102 st4	4,9687	4,9378	0,6219
T MCC102 Pr2	4,9851	4,9598	0,5075
T MCC102 Pr4	4,9939	4,9728	0,4225
K MCC102 st2	4,9907	4,9633	0,5490
K MCC102 st4	4,9825	4,9325	1,0035
K MCC102 Pr2	4,9873	4,9609	0,5293
K MCC102 Pr4	4,9836	4,9497	0,6802

Tab. č. 12: Hodnotenie oderu tabliet – formulácie s MCC 200

Formulácia	Hmotnosť pred skúškou [g]	Hmotnosť po skúške [g]	Úbytok hmotnosti v [%]
T MCC200 st2	4,9768	4,9186	1,1694
T MCC200 st4	4,9796	4,9034	1,5302
T MCC200 Pr2	4,9872	4,9564	0,6176
T MCC200 Pr4	4,9970	4,9735	0,4703
K MCC200 st2	4,9779	4,8219	3,1339
K MCC200 st4	4,9670	rozpad	rozpad
K MCC200 Pr2	4,9815	4,9357	0,9194
K MCC200 Pr4	4,9829	4,8987	1,6898

7.3. Hodnotenie rozpadu tabliet liekopisnou metódou

Tab. č. 13: Doba rozpadu tabliet – formulácie s P90

DR [s]	T P90 st2	T P90 st4	T P90 Pr2	T P90 Pr4	K P90 st2	K P90 st4	K P90 Pr2	K P90 Pr4
t ₁	68	66	44	57	47	40	36	40
t ₂	77	83	48	63	51	46	38	40
t ₃	68	81	36	53	51	38	38	40
t ₄	82	76	50	53	53	40	36	46
t ₅	66	68	38	53	53	42	34	46
t ₆	61	64	42	61	53	40	38	40
Ø t	70	73	43	57	51	41	37	42
SD	7,7	8,1	5,5	4,5	2,3	2,8	1,6	3,1
RSD [%]	11,0	11,1	12,7	7,9	4,6	6,7	4,5	7,4

Tab. č. 14: Doba rozpadu tableti – formulácie s MCC 102

DR [s]	T MCC 102 st2	T MCC 102 st4	T MCC 102 Pr2	T MCC 102 Pr4	K MCC 102 st2	K MCC 102 st4	K MCC 102 Pr2	K MCC 102 Pr4
t₁	45	19	40	34	20	31	28	26
t₂	35	36	36	36	26	37	26	26
t₃	25	21	34	36	24	19	30	20
t₄	37	23	38	30	20	23	28	24
t₅	37	23	36	26	24	21	24	26
t₆	25	24	30	30	24	23	26	24
∅ t	34	24	36	32	23	26	27	24
SD	7,8	6,0	3,4	4,0	2,4	6,9	2,1	2,3
RSD [%]	22,9	24,6	9,7	12,5	10,6	26,8	7,8	9,6

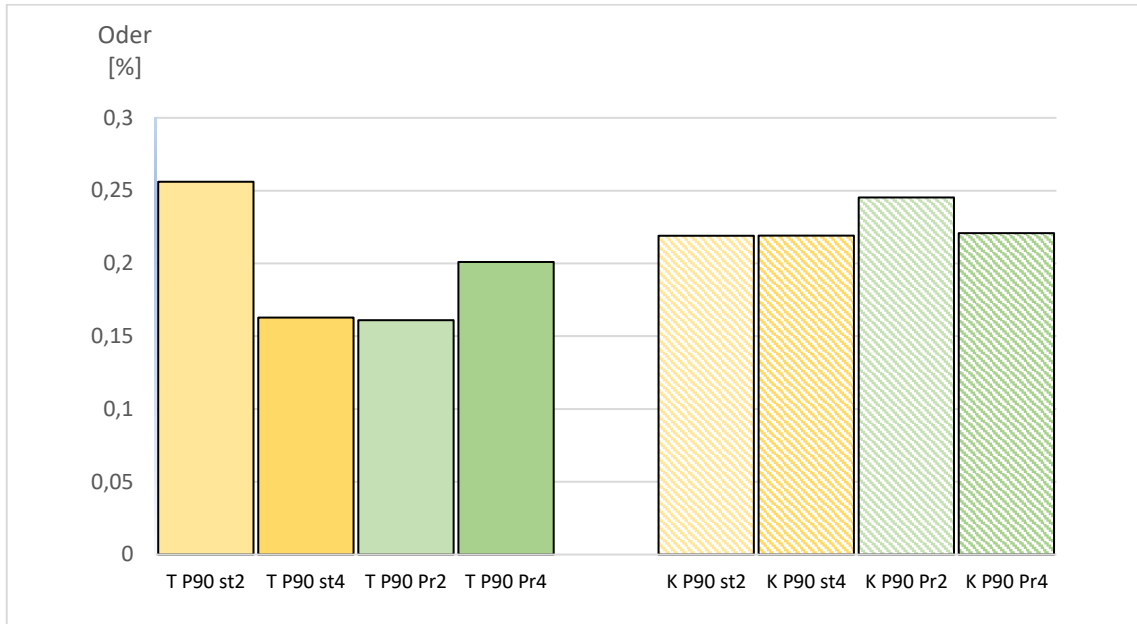
Tab. č. 15: Doba rozpadu tableti – formulácie s MCC 200

DR [s]	T MCC 200 st2	T MCC 200 st4	T MCC 200 Pr2	T MCC 200 Pr4	K MCC 200 st2	K MCC 200 st4	K MCC 200 Pr2	K MCC 200 Pr4
t₁	10	31	14	15	10	8	14	13
t₂	10	41	16	17	8	8	16	11
t₃	8	32	16	15	10	6	16	11
t₄	10	46	16	16	6	8	22	11
t₅	10	49	14	15	6	8	22	13
t₆	10	48	16	16	6	6	12	13
∅ t	10	41	15	16	8	7	17	12
SD	0,8	8,0	1,0	0,8	2,0	1,0	4,1	1,1
RSD [%]	8,4	19,4	6,7	5,2	25,6	14,1	24,4	9,1

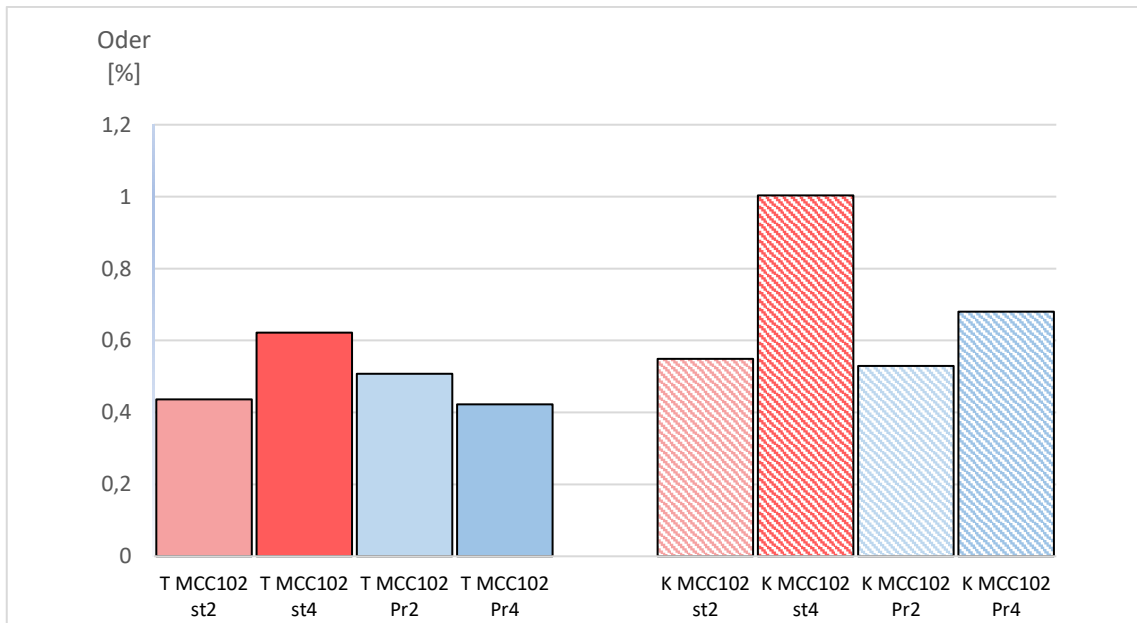
8. Grafy

8.1. Oder tablet

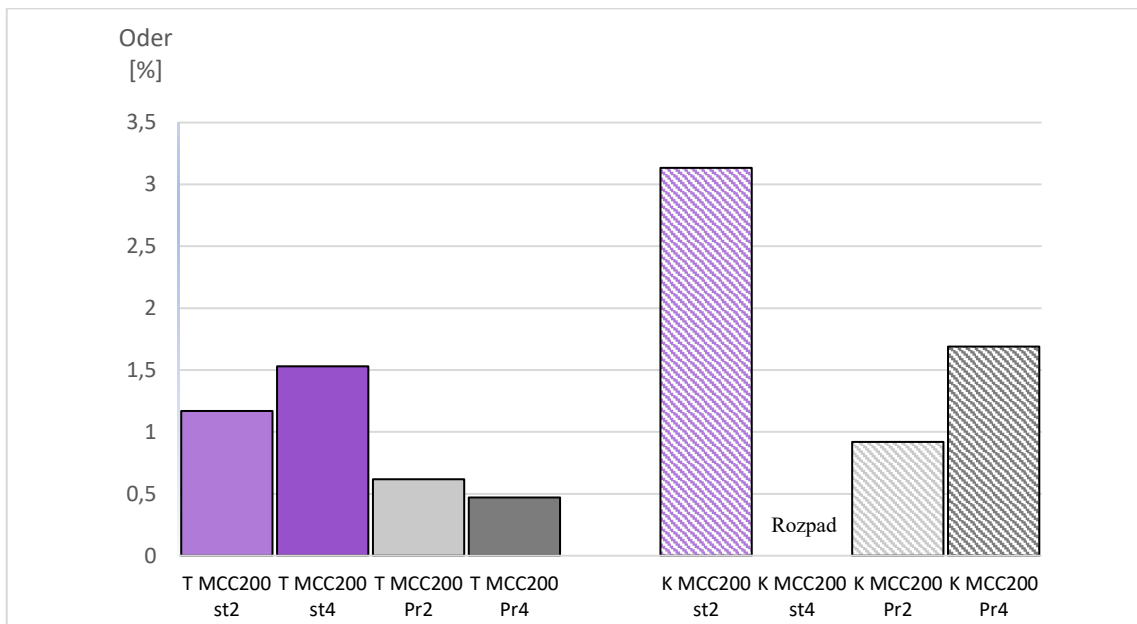
Graf č. 1: Porovnanie hodnôt oderu tablet - formulácie s P90



Graf č. 2: Porovnanie hodnôt oderu tablet - formulácie s MCC 102

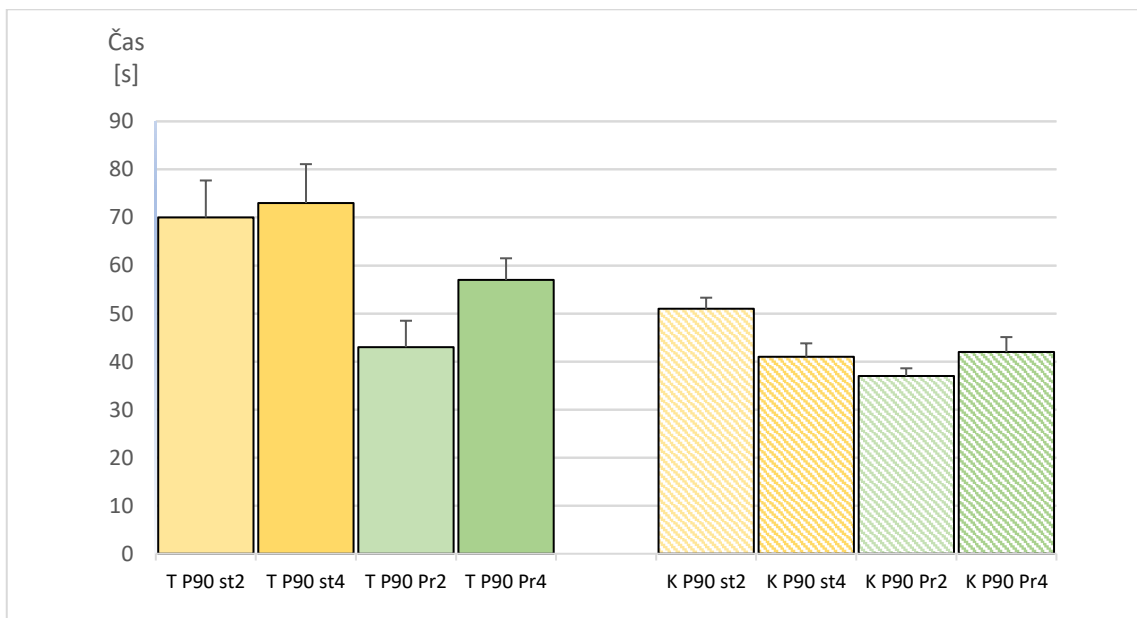


Graf č. 3: Porovnanie hodnôt oderu tablet - formulácie s MCC 200

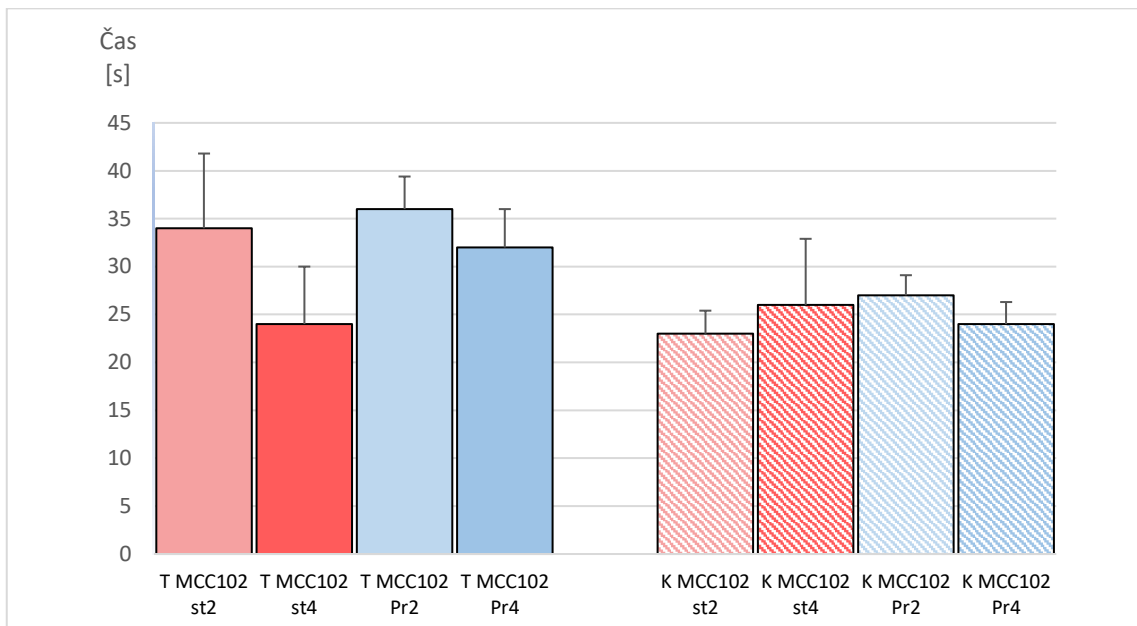


8.2. Hodnotenie rozpadu tablet liekopisnou metódou

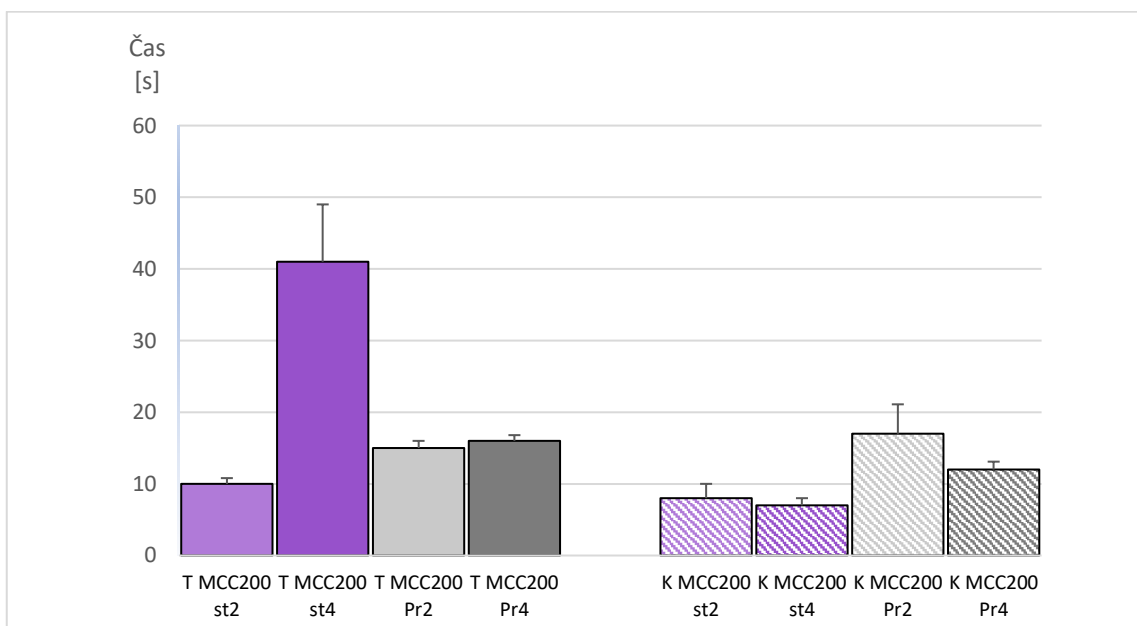
Graf č. 4: Doba rozpadu tablet - formulácia s P90



Graf č. 5: Doba rozpadu tabliet – formulácie s MCC 102



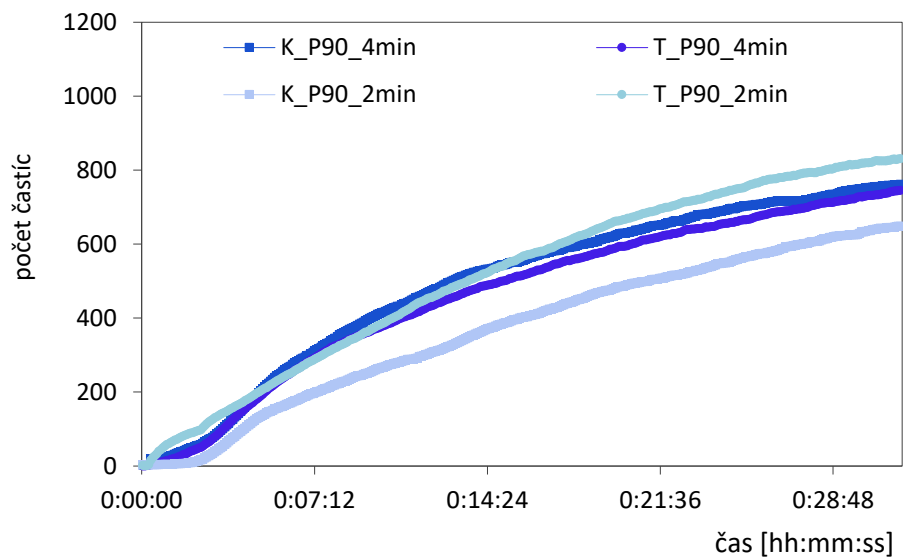
Graf č. 6: Doba rozpadu tabliet – formulácie s MCC 200



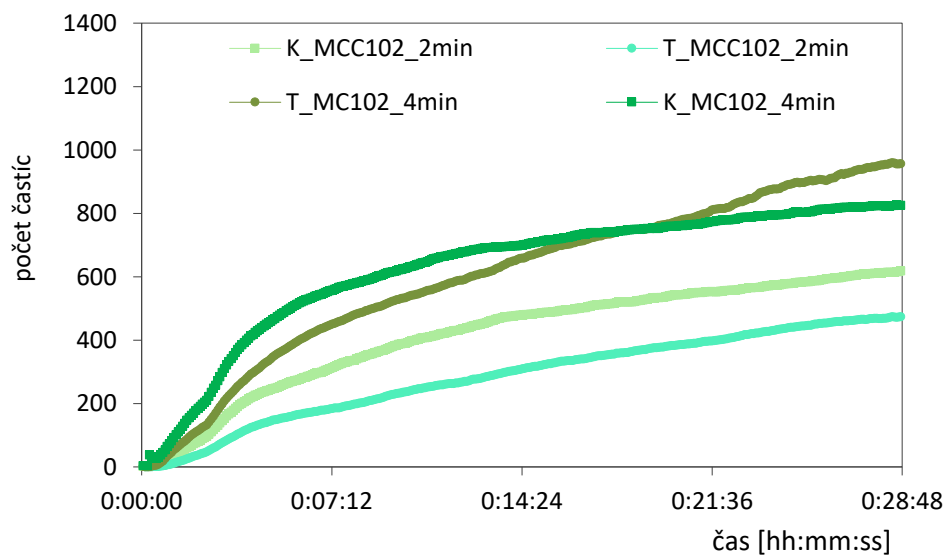
8.3. Hodnotenie rozpadu tabliet FBRM metódou

8.3.1. Kinetika rozpadu tabliet

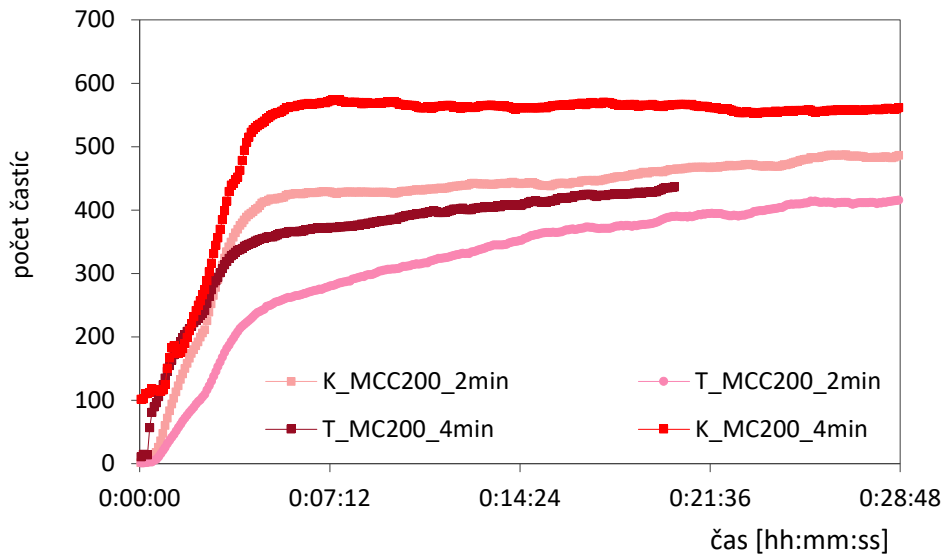
Graf č. 7: Kinetika rozpadu tabliet – formulácie s P90



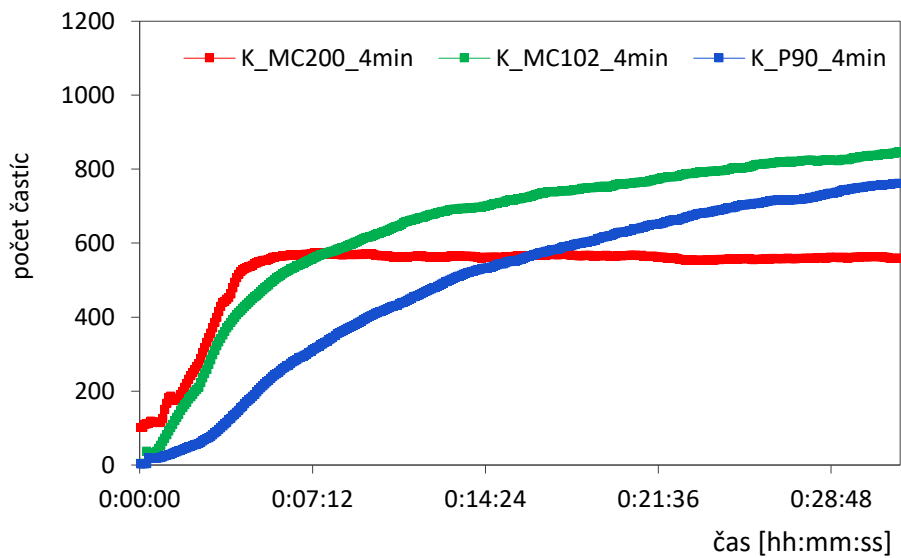
Graf č. 8: Kinetika rozpadu tabliet – formulácie s MCC 102



Graf č. 9: Kinetika rozpadu tabliet – formulácie s MCC 200

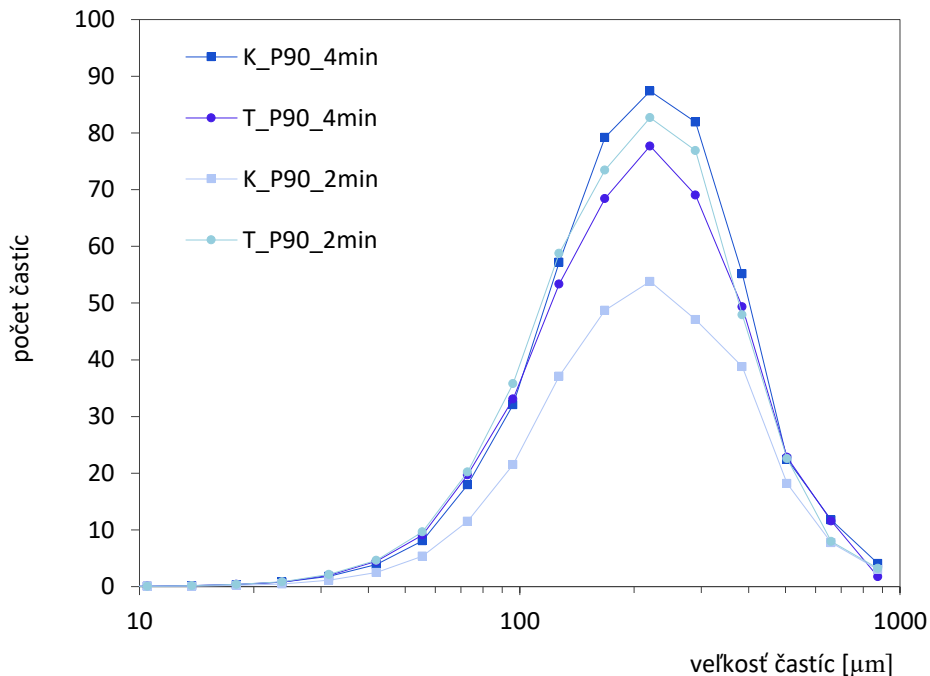


Graf č. 10: Porovnanie kinetiky rozpadu tabliet formulácií s P90, MCC 102 a MCC 200

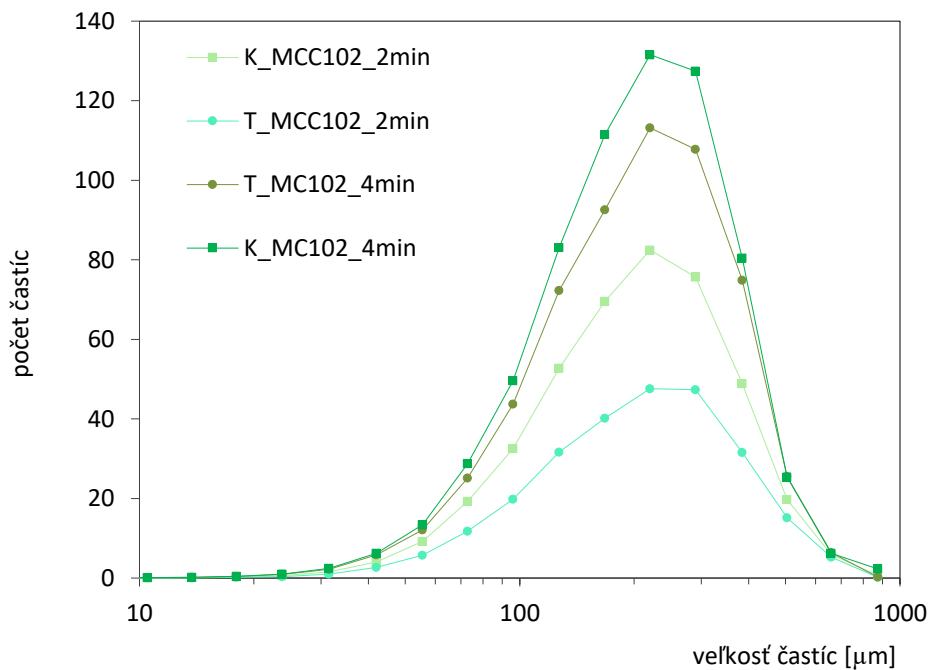


8.3.2. Distribúcia častíc vážených plochou v 12tej minúte merania

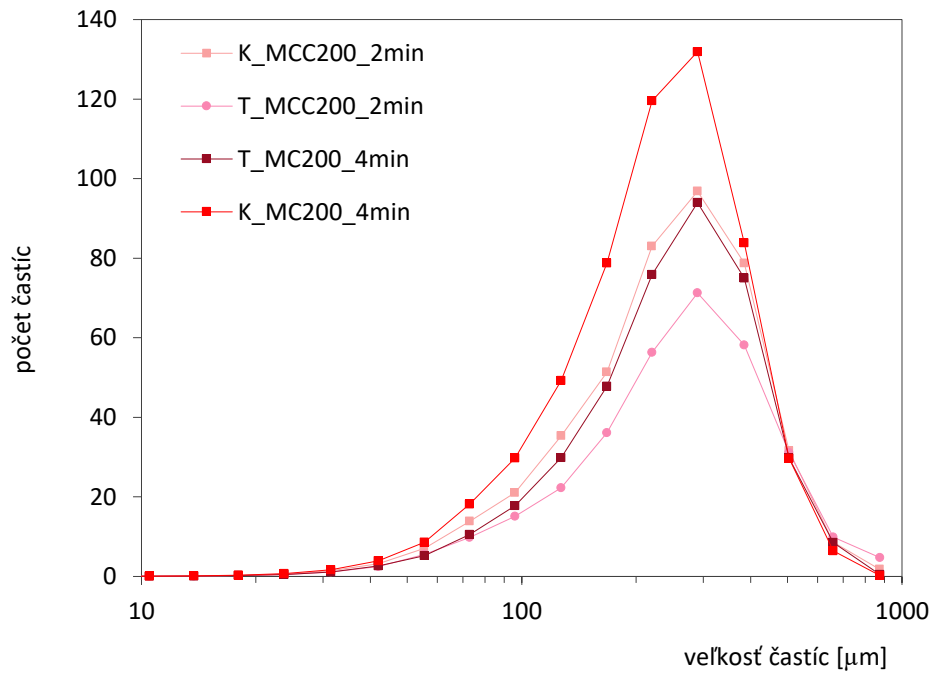
Graf č. 11: Distribúcia častíc formulácií s P90



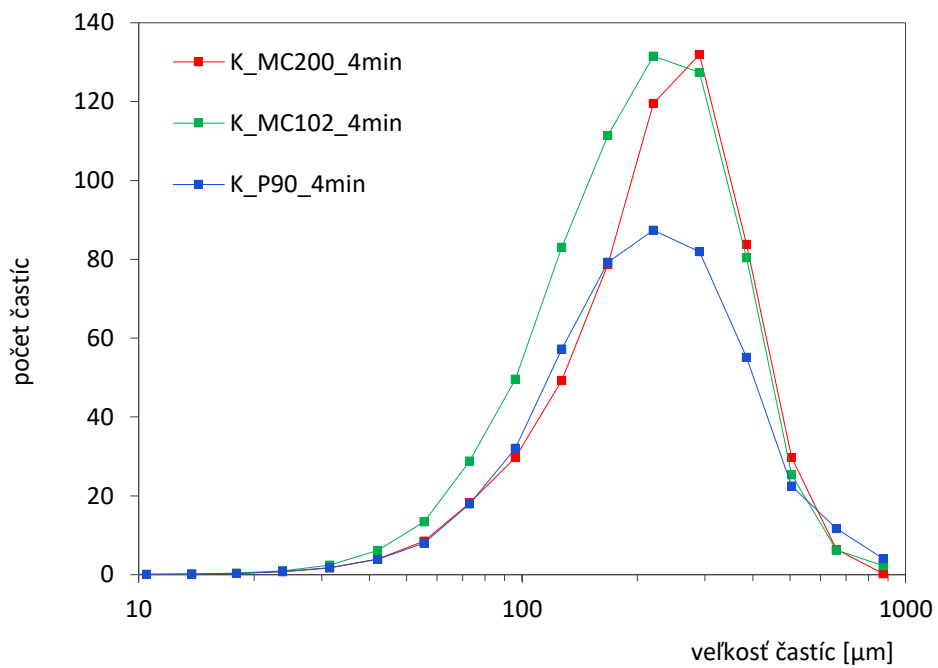
Graf č. 12: Distribúcia častíc formulácií s MCC 102



Graf č. 13: Distribúcia častíc formulácií s MCC 200



Graf č. 14: Porovnanie distribúcie častíc formulácií s P90, MCC 102 a MCC 200



9. Diskusia

Cieľom tejto diplomovej práce bolo zhodnotiť, ako výber miesiaceho zariadenia a doby miesenia ovplyvňujú mechanické vlastnosti tabliet (oder, rozpad) z troch typov mikrokryštalických celulos s dvoma typmi mazadiel, so stearanom horečnatým a stearyl fumarátom sodným v koncentrácii 1 %. U všetkých formulácií (tabuľka č. 2) bol hodnotený oder a doba rozpadu tabliet liekopisnou metódou. Tokové vlastnosti a rozpad tabliet pomocou FBRM metódy boli hodnotené len u formulácií so stearanom horečnatým. Miesiacim zariadením bola Turbula alebo miesiaca kocka a doba miesenia boli 2 a 4 minúty. Tablety pre mechanické skúšky boli lisované lisovacou silou 5 kN, keďže práca nadväzuje na diplomovú prácu E. Kučerovej, ktorá použila rovnakú lisovaciu silu.^[57]

9.1. Tokové vlastnosti práškov

Tokové vlastnosti boli hodnotené len u zmesí MCC so stearanom horečnatým.

- **Sypnosť práškov**

Hodnoty sypnosti práškov s príslušnými smerodajnými odchýlkami sú uvedené v tabuľkách č. 4 – 6.

U formulácií s P90 nenachádzame signifikantné rozdiely medzi formuláciami miesenými v Turbule a miesiacej kocke, rovnako ani pri rôznych dobách miesenia.

U zmesí s MCC 102 pozorujeme rozdiely medzi Turbulou a miesiacou kockou pri oboch dobách miesenia. Zmesi miesené v K majú v porovnaní s T dlhšiu dobu sypania, teda horšiu sypnosť. Rozdiely medzi formuláciami miesenými v Turbule neboli štatisticky významné. U K bola horšia sypnosť pri dlhšej dobe miesenia.

Formulácie s MCC 200 nevykazovali štatisticky významné rozdiely v hodnotách nameraných pre K ani T, rovnako sa významne štatisticky nelíšili ani hodnoty pre zmesi miesené počas 2 a 4 minút.

Pri hodnotení času, za ktorý pretečie 20 g zmesi násypkou meracieho zariadenia boli najnižšie hodnoty času namerané pre formulácie pripravené s MCC 200 a vykazovali

teda najlepšiu sypnosť. Toto je dané vyššou priemernou veľkosťou častíc (180 μm). Nasledovali formulácie s MCC 102 miesené v zariadení Turbula a následne formulácie MCC 102 v miesiacej kocke, spolu s formuláciami s P90. U P90 bola predpokladaná lepšia sypnosť, pretože súčasťou P90 je koloidný oxid kremičitý, ktorý by mal ako klzná látka sypnosť zlepšiť. Celkovo však rozdiely medzi jednotlivými formuláciami neboli veľmi výrazné, nakoľko rozdiel medzi najlepšie a najhoršie sa sypúcimi zmesami bol niečo málo cez 2 sekundy.

- **Hodnotenie sypnej a strasenej hustoty, HP a IS**

Namerané hodnoty sypnej a strasenej hustoty, HP a IS sú uvedené v tabuľkách č. 7 – 9.

Pre každú zmes, u ktorej bola meraná sypná a strasená hustota, bol vypočítaný Hausnerov pomer a index stlačiteľnosti. Tieto dve hodnoty merajú schopnosť práškov byť stlačovanými. Na základe ich hodnôt vieme odhadnúť význam interakcií medzi časticami v prášku. Pre voľne tečúce prášky naberajú nízkych hodnôt, keďže rozdiel medzi sypnou a strasenou hustotou nie je príliš výrazný. Horšie tečúce práškové zmesi naopak naberajú vyšších hodnôt v dôsledku zvýšených interakcií medzi časticami, čo môžeme pozorovať aj ako výrazne väčšie rozdiely medzi sypnou a strasenou hustotou.^[53]

Vypočítané hodnoty HP a IS boli porovnané s hodnotami v tabuľke č. 3. Najlepší tok (primeraný podľa tabuľky č. 3) mali formulácie pripravené s P90 a MCC 200. Výnimkou boli formulácie K P90 st4 a T MCC 200 st4, ktoré rovnako ako aj formulácie s MCC 102, vykazovali priemerný tok. Jediná formulácia, ktorá vykazovala zlý tok bola zmes T MCC 102 st2.

9.2. Oder tablet

Hodnoty oderu tablet sú uvedené v tabuľkách č. 10 – 12 a graficky spracované sú v grafoch č. 1 – 3.

Pre formulácie s P90 nachádzame rozdiel medzi miesiacou kockou a Turbulou. Formulácie miesené v Turbule majú menší oder v porovnaní s miesením v miesiacej kocke, s výnimkou formulácie so st. miesenej v T 2 minúty, ktorá vykazuje celkovo

najvyšší oder. Rozdiely v nameraných hodnotách však predstavujú maximálne 0,1 %. Namerané hodnoty pre formulácie miesené v miesiacej kocke sú približne rovnaké, mierne vyššia hodnota je pre formuláciu s Pruv. miesenú v K 2 minúty. Pri formuláciách miesených v T pozorujeme zvýšený oder s predlžujúcou sa dobou miesenia pre zmesi s Pruv., naopak u st. je oder výraznejší pri kratšej dobe miesenia.

U tabliet s MCC 102 je zvýšený oder u formulácií miesených v miesiacej kocke. S predlžujúcou sa dobou miesenia sa zvyšuje oder tabliet, výnimkou sú formulácie miesené v T s mazadlom Pruv.. Rozdiely medzi jednotlivými mazadlami nie sú výrazné pri dobe miesenia 2 minúty, pri miesení počas 4 minút je zvýšený oder u formulácií so stearanom horečnatým.

U formulácií s MCC 200 je opäť oder väčší, ak boli tabletoviny miesené v miesiacej kocke. Rovnako ako aj v prípade MCC 102 platí, že so zvyšujúcou sa dobou miesenia sa zvyšuje oder tabliet, výnimkou sú opäť formulácie miesené v T s Pruv. ako mazadlom. Stearan horečnatý má v porovnaní s Pruv. negatívnejší účinok na oder tabliet.

Najväčší oder bol nameraný pre formulácie s MCC 200, nasledovala MCC 102 a P90. Miesič Turbula mala na oder tabliet menší vplyv, ako miesiaca kocka. Vplyv mazadla a doby miesenia vykazoval pre formulácie s MCC 102 a MCC 200 rovnaký trend, vplyv na formulácie s P90 sa mierne líšil.

Namerané hodnoty pre oder tabliet boli porovnané s hodnotami pevnosti a LSR hodnotami uvedenými v diplomovej práci E. Kučerovej^[57]. LSR („lubricant sensitivity ratio“) hodnoty nám podávajú informácie o citlivosti suchého spojiva na prídavok mazadla. Čím sú hodnoty LSR bližšie k 1, tým je citlivosť na mazadlo vyššia a dochádza k väčšiemu poklesu pevnosti tabliet.^[58] Najvyššia citlivosť bola nameraná u MCC 200, nasledovala MCC 102 a P90. Toto poradie sa teda zhoduje s nameranými hodnotami pre oder tabliet – MCC 200 mala najvyššie hodnoty oderu, a teda najvyššiu citlivosť na prídavok mazadla. Zároveň boli hodnoty LSR nižšie, ak boli prášky miesené v Turbule, ak bol ako mazadlo použitý Pruv. a miesenie prebiehalo kratšiu dobu. Výsledky oderu korelujú s výsledkami nameranej pevnosti tabliet v spomínanej diplomovej práci a tiež s výsledkami sypnosti, ktorá bola u MCC 200 najlepšia z dôvodu najväčšej priemernej veľkosti častíc a zaistila tak tvorbu dokonalejšieho filmu mazadla na časticách.

9.3. Hodnotenie rozpadu tabliet liekopisnou metódou

Jednotlivé doby rozpadu tabliet sú zaznamenané v tabuľkách č. 13 – 15 a graficky znázornené v grafoch č. 4 – 6.

U formulácií s P90 je zjavný rozdiel medzi miesiacim zariadením kocka a Turbula, kedy pri použití T je doba rozpadu dlhšia. Dlhšia doba rozpadu tabliet bola tiež zaznamenaná, ak bol ako mazadlo použitý hydrofóbnejší stearan horečnatý. S predlžujúcou sa dobou miesenia sa predlžuje aj doba rozpadu formulácií s Pruv. miesených v K aj T. Rozdiely vplyvu st. na formulácie miesené v T nie sú štatisticky významné, naopak pri miesení v kocke je kratšia doba rozpadu zaznamenaná pri dlhšej dobe miesenia.

Tablety z formulácií s MCC 102 miesené v zariadení Turbula majú opäť dlhšiu dobu rozpadu v porovnaní s miesiacou kockou. S predlžujúcou sa dobou miesenia sa skracuje doba rozpadu tabliet, výnimkou sú formulácie so st. pripravené v K. Zmesi miesené s Pruv. ako mazadlom vykazujú minimálne rozdiely v hodnotách nameraných pre 2 a 4 minúty v oboch miesiacich zariadeniach. Ak bol ako mazadlo použitý stearan horečnatý, zmesi miesené v K a T po dobu 4 minút nevykazujú významné rozdiely v nameraných hodnotách, pri porovnávaní doby miesenia 2 minút však bola doba rozpadu výrazne vyššia v prípade miesenia v T.

U formulácií MCC 200 miesených v Turbule je doba rozpadu dlhšia v porovnaní s miesiacou kockou. V prípade miesiaceho zariadenia Turbula nie sú významné rozdiely medzi hodnotami nameranými pre Pruv. ako mazadlo. Signifikantný rozdiel je pri použití st., kedy dlhšia doba miesenia viedla k výraznému predĺženiu doby rozpadu. U miesiacej kocky nie sú významné rozdiely hodnôt pre st., pre Pruv. je kratšia doba rozpadu pre formuláciu miesenú 4 minúty.

Pri porovnávaní formulácií jednotlivých typov mikrokryštalických celulos vyžaduje MCC 200 najkratšie doby rozpadu a formulácie s P90 najdlhšiu dobu rozpadu. Pri porovnaní jednotlivých miesiacich zariadení môžeme pozorovať, že doba rozpadu u tabliet, ktorých zmesi boli pripravené v miesiacej kocke je kratšia, ako je to v prípade miesiča Turbuly. Tieto hodnoty korelujú s hodnotením pevnosti tabliet, ktoré je uvedené v diplomovej práci E. Kučerovej^[57]. Pre formulácie so st. miesené v Turbule nie sú významné rozdiely v rozpade tabliet pri dvoch dobách miesenia. Rovnako

nenachádzame významné rozdiely u formulácií s MCC 102 a MCC 200 s Pruv. ktoré sú rovnako miesené v Turbule.

9.4. Hodnotenie rozpadu tabliet FBRM metódou

Pomocou metódy FBRM bol zaznamenaný rozpad tabliet na častice menšie ako 2 mm, čo je hranica veľkosti častíc pre detekciu rozpadu tabliet klasickou liekopisnou metódou (2 mm sú veľkosť otvorov sitka v košíčku). Jedná sa teda o hlbšiu analýzu rozpadu tabliet, až na primárne častice. Meraná bola vždy jedna tableta z každej formulácie. Počas merania boli splnené podmienky pre opakovateľnosť metódy – merané boli stovky častíc (400+), nedochádzalo k špineniu sondy a samotná vzorka nemala väčšiu variabilitu. Na základe splnenia týchto podmienok majú výsledky merania výpovednú hodnotu.

Touto metódou bola hodnotená kinetika rozpadu tabliet so stearanom horečnatým a distribúcia častíc vážená plochou v 12 minúte.

- **Kinetika rozpadu tabliet**

Výsledky kinetiky rozpadu tabliet sú uvedené v grafoch č. 7 – 10.

Graf č. 7 zaznamenáva kinetiku rozpadu tabliet s P90. Krivky pre namerané hodnoty K 4 minúty a T 4 minúty sú takmer identické, nie je medzi nimi možné pozorovať významné rozdiely. Rozdiely sú pozorovateľné pre tablety, ktorých tabletoviny boli miesené po dobu 2 minút. Ak išlo o miesiacu kocku, rozpad tabliet bol pomalší ako u Turbuly, zároveň bol pomalší v porovnaní s miesením v K aj T počas 4 minút. V porovnaní s ostatnými formuláciami mikrokryštalických celulos bol rozpad tabliet pozvoľný a častice sa uvoľňovali postupne. Ak porovnáваме výsledky FBRM merania rozpadu tabliet s liekopisnou metódou, zhodu nachádzame v schopnosti rozlíšiť miesiace zariadenia pri dobe miesenia 2 minúty.

Hodnoty rozpadu pre MCC 102 sú znázornené v grafe č. 8. Rozdiely sú viditeľné pre miesiace zariadenie kocka a Turbula. Pre dobu miesenia 4 minúty sú hodnoty rozpadu tabliet v K a T podobné, resp. sú viditeľné mierne rozdiely, čo však môže byť spôsobené odchýlkou metódy. Pre 2 minúty sú rozdiely v rozpade pozorovateľné, najpomalšie

dochádza k rozpadu tablety z formulácie miesenej v T počas 2 minút. V porovnaní s liekopisnou metódou rozpadu tabliet sa tieto výsledky zhodujú. Podľa nameraných hodnôt dlhšia doba miesenia vedie k rýchlejšiemu rozpadu tablety. Zároveň môžeme pozorovať, že u formulácií najskôr dochádza k rozpadu tablety na menšie časti, ktoré sa následne pozvoľna rozpadajú na primárne častice. V tomto prípade ide o rozpad tablety na aglomeráty a primárne častice. Tento rozpad je pozorovateľný najmä pre formulácie miesené 4 minúty v zariadení K aj T.

Na grafe č. 9 sú zaznamenané hodnoty pre formulácie s MCC 200. Rozdiely pozorujeme medzi jednotlivými miesiacimi zariadeniami a zároveň v dobe miesenie. U miesiacej kocky je rozpad rýchly a tablety sa rozpadajú priamo na primárne častice. U formulácií miesených v T najskôr dochádza k rozpadu na granule, ktoré sa ďalej rozpadajú na primárne častice. Najrýchlejšie dochádza k rozpadu formulácie miesenej v kocke 4 minúty, čomu odpovedajú i výsledky merania rozpadu liekopisnou metódou. Najpomalšie sa rozpadajú tablety miesené v Turbule po dobu 2 minút. Namerané hodnoty korelujú s hodnotami liekopisnej metódy rozpadu tabliet, s výnimkou formulácie T st. 4 minúty, ktorá pri tejto metóde vykazovala najdlhšiu dobu rozpadu.

Graf č. 10 nám umožňuje porovnať kinetiku rozpadu jednotlivých typov mikrokryštalických celulos. Pre porovnanie boli vybrané krivky rôznych typov mikrokryštalických celulos pripravených za rovnakých podmienok miesenia. Najrýchlejšie dochádza k rozpadu tabliet s MCC 200, pričom tableta sa rozpadá priamo na primárne častice. U MCC 102 dochádza k rozpadu na granule, ktoré sa následne rozpadajú na primárne častice. Najpomalšie sa rozpadajú tablety s P90, kedy pozorujeme pozvoľnejší rozpad so stálym uvoľňovaním častíc. Tieto výsledky korelujú s hodnotením doby rozpadu klasickou liekopisnou metódou.

- **Distribúcia častíc vážených plochou v 12 minúte merania**

Hodnoty distribúcie častíc sú znázornené v grafoch č. 11 – 14.

Jednotlivé grafy distribúcie nám umožňujú sledovanie kvality aj kvantity uvoľnených častíc. Zaznamenávajú počet častíc o určitej veľkosti vzťahnutej na plochu. Distribúcia častíc bola meraná v 12 minúte, pretože v tomto čase sa rozpad tabliet blížil k stavu, kedy už boli tablety rozpadnuté na primárne častice.

Ide o doplnenie grafov č. 7 – 10, čím získavame lepší prehľad o konkrétnej distribúcii častíc v médiu v konkrétnom čase.

Graf č. 14 nám umožňuje porovnať distribúciu veľkosti častíc jednotlivých typov mikrokryštalických celulos. Pre porovnanie boli vybrané krivky rôznych typov mikrokryštalických celulos pripravených za rovnakých podmienok miesenia. Z grafu je viditeľné, že veľkosť častíc uvoľnených z P90 a MCC 102 je približne rovnaká, jednotlivé formulácie sa však líšia množstvom uvoľnených častíc.

Z grafického znázornenia distribúcií je zjavné, že jednotlivé formulácie pripravené z daného typu mikrokryštalickej celulosy sa vždy rozpadajú na častice približne rovnakej veľkosti, líšia sa však počtom uvoľnených častíc. K najväčšiemu počtu uvoľnených častíc dochádza u formulácií pripravených v miesiacom zariadení kocka po dobu miesenia 4 minút.

10. Záver

Závery tejto diplomovej práce môžeme zhrnúť do nasledujúcich bodov.

1. Najlepšie tokové vlastnosti mali formulácie s MCC 200. Mesiace zariadenie ani doba miesenia nemali vplyv na sypnosť formulácií s týmto typom MCC. Vplyv miesiaceho zariadenia sa prejavil len v prípade formulácií s MCC 102, kedy sa lepšie sypali zmesi miesené v Turbule.
2. U formulácií s MCC 200 boli namerané najvyššie hodnoty oderu tablet. Nasledovali formulácie s MCC 102 a P90. Mesiaca kocka mala negatívnejší vplyv na oder tablet. Tieto výsledky zároveň korelujú s výsledkami diplomovej práce E. Kučerovej^[57], ktorá hodnotila pevnosť tablet. Formulácie s MCC 102 a MCC 200 vykazovali vyšší oder, ak bol ako mazadlo použitý stearan horečnatý a miesenie prebiehalo po dlhšiu dobu. U formulácií s P90 sa javí, že výber mazadla a doba miesenia v kocke nespôsobuje výrazné rozdiely v nameraných hodnotách. Pre lepšie zhodnotenie tejto problematiky by však bolo potrebné viackrát meranie zopakovať, čo však nebolo možné vzhľadom k prebiehajúcej epidemiologickej situácii a aktuálnej nedostupnosti suroviny.
3. Formulácie s MCC 200 vykazovali spomedzi všetkých typov mikrokryštalických celulos najkratšiu dobu rozpadu tablet. Nasledovali formulácie s MCC 102 a nakoniec formulácie s P90. Rozpad tablet bol hodnotený klasickou liekopisnou metódou a súčasne metódou merania odrazu zaostrených lúčov (FBRM). Uvedené výsledky boli zhodné pre oba spôsoby merania rozpadu. Zároveň sú kratšie doby rozpadu typické pre formulácie, ktorých práškové zmesi boli miesené v miesiacom zariadení kocka. Tieto výsledky opäť korelujú s výsledkami merania pevnosti uvedenými v diplomovej práci E. Kučerovej^[57].
4. Najvyšší oder a najkratšia doba rozpadu boli zaznamenané pre formulácie s MCC 200, za ktorými nasledovali formulácie s MCC 102 a následne P90. Väčší vplyv na mechanické vlastnosti tablet bol zároveň pozorovaný po miesení v

miesiacej kocke. Vo väčšine prípadov mal väčší vplyv stearan horečnatý a dlhšia doba miesenia.

5. Citlivosť MCC na prídavok mazadiel vo vzťahu k mechanickým vlastnostiam tabliet sa prejavuje výraznejšie pri miesení v kocke, než v Turbule, z čoho vyplýva, že výber miesiaceho zariadenia je kritický parameter, ktorý tento problém ovplyvňuje a musí sa brať v úvahu.

11. Použitá literatura

- [1] HINDI, S.S.Z. Microcrystalline Cellulose: The Inexhaustible Treasure for Pharmaceutical Industry. *Nanosci. Nanotechnol. Res.*, 2017, Vol. 4, No. 1, s. 17-24, ISSN (Online): 2372-4676.
- [2] CHAERUNISAA, A.J., SRIWIDODO, D., ABDASSAH, M. Microcrystalline Cellulose as Pharmaceutical Excipient. [cit. 11.02.2021].
Dostupné z: <https://www.intechopen.com/books/pharmaceutical-formulation-design-recent-practices/microcrystalline-cellulose-as-pharmaceutical-excipient>
- [3] SAIGAL, N., BABOOTA, S., AHUJA, A., ALI, J. Microcrystalline Cellulose as a Versatile Excipient in Drug Research. *J. Young Pharm.*, 2009, Vol. 1, No. 1, s. 6-12, ISSN (Online): 0975-1505.
- [4] GUY A. Cellulose, Microcrystalline. In: ROWE, R.C., SHESKEY, P.J., QUINN, M.E. eds. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th edition, 2009, London: Pharmaceutical Press, s. 129-133, ISBN: 978 0 85369 792 3 (UK).
- [5] THOORENS, G., KRIER, F., LECLERCQ, B., CARLIN, B., EVRARD, B. Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment - A review. *Int. J. Pharm.*, 2014, Vol. 473, Issue 1-2, s. 64-72, ISSN: 0378-5173.
- [6] BOLHUIS, G.K., WAARD, H. Compaction properties of directly compressible materials. In: METIN ÇELİK ed. *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*. 2nd edition, 2011, Boca Raton: CRC Press, s. 143-157, ISBN (eBook): 9780429137655.
- [7] TOBYN, M.J., McCARTHY, G.P., STANFORTH, J.N., EDGE, S. Physicochemical comparison between microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose. *Int. J. Pharm.*, 1998, Vol. 169, Issue 2, s. 183-194, ISSN: 0378-5173.
- [8] BATTISTA, O.A., SMITH, P.A. Microcrystalline Cellulose. *Ind. Eng. Chem.*, 1962, Vol. 54, No. 9, s. 20-29, ISSN: 0019-7866.
- [9] REIER, G.E., SHANGRAW, R.I. Microcrystalline Cellulose in Tableting. *J. Pharm. Sci.*, 1996, Vol. 45, No. 5, s. 510-514, ISSN: 0022-3549.

- [10] ANONYMOUS. MICROCEL® – MICROCRYSTALLINE CELLULOSE. [cit. 16.01.2021].
Dostupné z: <https://www.roquette.com/-/media/roquette-sharepoint-libraries/marcomonline---pharma/roquette-pharma-oral-dosage-nutraceuticals-odt-brochure-microcel.pdf>
- [11] ANONYMOUS. MICROCEL™ MC-102. [cit. 16.01.2021].
Dostupné z: <https://www.pharmaexcipients.com/product/microcel-mc-102/>
- [12] BOLHUIS, G.K., ARMSTRONG, N.A. Excipients for Direct Compaction—an Update. *Pharm. Dev. Technol.*, 2006, Vol. 11, Issue 1, s. 111-124, ISSN (Online): 1097-9867.
- [13] TOMAR, M., SINHA, A.R., SINGH, A.K. Process and Development of Co-Processed Excipient Silicified Microcrystalline Cellulose and Manufacture Paracetamol Tablet by Direct Compression. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 2017, Vol. 1, Issue 1, s. 191-196, ISSN: 0976-044X.
- [14] EDGE, S., POTTER, U.J., STEELE, D.F., TOBYN, M.J., CHEN, A., STANIFORTH, J.N. The location of silicon dioxide in silicified microcrystalline cellulose. *Pharm. Pharmacol. Commun.*, 1999, Vol. 5, Issue 6, s. 371-376, ISSN (Online): 2042-7158.
- [15] VEEN, B., BOLHUIS, G.K., WU, Y.S., ZUURMAN K., FRIJLINK, H.W. Compaction mechanism and tablet strength of unlubricated and lubricated (silicified) microcrystalline cellulose. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2005, Vol. 59, Issue 1, s. 133-138, ISSN: 0939-6411.
- [16] MUŽÍKOVÁ, J., NOVÁKOVÁ, P. A Study of the Properties of Compacts from Silicified Microcrystalline Celluloses. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2007, Vol. 33, Issue 7, s. 775-781, ISSN (Online): 1520-5762.
- [17] EDGE, S., STEELE, D.F., CHEN, A., TOBYN, M.J., STANIFORTH, J.N. The mechanical properties of compacts of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose. *Int. J. Pharm.*, 2000, Vol. 200, Issue 1, s. 67-72, ISSN: 0378-5173.
- [18] KACHRIMANIS, K., NIKOLAKAKIS, I., MALAMATARIS, S. Tensile strength and disintegration of tableted silicified microcrystalline cellulose: influences of interparticle bonding. *J. Pharm. Sci.*, 2003, Vol. 97, No. 7, s. 1489-1501, ISSN: 0022-3549.

- [19] ADJABERI, A., CHATTERJI, A., SHAH, N.H., SANDHU, H.K. Functional performance of silicified microcrystalline cellulose versus microcrystalline cellulose: a case study. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2009, Vol. 35, Issue 9, s. 1066-1071, ISSN (Online): 1520-5762.
- [20] ANONYMOUS. PROSOLV® SMCC Brochure. [cit. 21.01.2021].
Dostupné z: https://www.jrspharma.com/pharma_en/technical-info/brochures/brochures/prosolv-smcc.php
- [21] VENABLES, H.J., WELLS J.I. Powder Mixing. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2001, Vol. 27, Issue 7, s. 599-612, ISSN (Online): 1520-5762.
- [22] JADHAV, P.S., JADHAV B.R. A study on mixing of composite solids in the three dimensional Turbula mixer. *Int. J. Adv. Eng. Res. Stud.*, 2013, ISSN (Online): 2249-8974, [cit. 19.02.2021].
Dostupné z: <https://www.academia.edu>
- [23] SAHARAN, V.A., KUKKAR, V., KATARIA, M., KHARB, V., CHOUDHURY, P.K. Ordered mixing: mechanism, process and applications in pharmaceutical formulations. *Asian J. Pharm. Sci.*, 2008, Vol. 3, Issue 6, s. 240-259, ISSN: 1818-0876.
- [24] MAYER-LAIGLE, C., GATUMEL, C., BERTHIAUX, H. Mixing dynamics for easy flowing powders in a lab scale Turbula® mixer. *Chem. Eng. Res. Des.*, 2015, Vol. 95, s. 248-261, ISSN: 0263-8762.
- [25] OTTINO, J.M., KHAKHAR, D.V., Mixing and Segregation of Granular Materials. *Annu. Rev. Fluid Mech.*, 2000, Vol. 32, Issue 1, s. 55-91, ISSN (Online): 1545-4479.
- [26] PERRY, K. WHY THE RIGHT BLENDING SPEED IS IMPORTANT IN YOUR INDUSTRIAL MIXER. [cit. 19.02.2021].
Dostupné z: <https://www.matconibc.com/blog/why-the-right-rotation-speed-is-important-in-your-tumble-industrial-mixer>
- [27] DILS, J., DE SCHUTTER, G., BOEL, V. Influence of mixing procedure and mixer type on fresh and hardened properties of concrete: a review. *Mater. Struct.*, 2012, Vol. 45, Issue 11, s. 1673-1683, ISSN (Online): 1871-6873.
- [28] BAUMAN, I., ČURIĆ, D., BOBAN, M. Mixing of solids in different mixing devices. *Sādhana*, 2008, Vol. 33, Issue 6, s. 721-731, ISSN (Online): 0973-7677.
- [29] ALZUBAIDY, N. Solid Mixing. [cit. 19.02.2021].

- Dostupné z: <https://www.muhadharaty.com/lecture/736/%D8%AF-%D9%85%D9%8A%D8%B3%D8%B1/Solids-Mixing-pptx>
- [30] ANONYMOUS. Miesiaca kocka. [cit. 01.04.2021].
Dostupné z: <https://totallaboratoryservices.co.uk/the-all-powerful-ar-403-rd-mixer/>
- [31] TOMÁŠOVÁ, L. Turbula. [cit. 19.02.2021].
Dostupné z: [Turbula | Tomášová Lea, s.r.o. \(tomasovalea.cz\)](https://www.tomasovalea.cz/)
- [32] ANONYMOUS. Miesič Turbula®. [cit. 01.04.2021].
Dostupné z: <https://glenmills.com/product/turbula-t2f-2-liter-powder-mixer-shaker/>
- [33] KUSHNER, J. Incorporating Turbula mixers into a blending scale-up model for evaluating the effect of magnesium stearate on tablet tensile strength and bulk specific volume. *Int. J. Pharm.*, 2012, Vol. 429, Issue 1-2, s. 1-11, ISSN: 0378-5173.
- [34] MORIN, G., BRIENS, L. The Effect of Lubricants on Powder Flowability for Pharmaceutical Application. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 2013, Vol. 14, No.3, s. 1158-1168, ISSN (Online): 1530-9932.
- [35] MILLER, T.A., YORK, O. Pharmaceutical tablet lubrication. *Int. J. Pharm.*, 1988, Vol. 41, Issue 1-2, s. 1-19, ISSN: 0378-5173.
- [36] HÖLZER, A.W., SJÖGREN, J. Evaluation of sodium stearyl fumarate as a tablet lubricant. *Int. J. Pharm.*, 1979, Vol. 2, Issue 3-4, s. 145-153, ISSN: 0378-5173.
- [37] WANG, J., WEN, H., DESAI, D. Lubrication in tablet formulations. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2010, Vol. 75, Issue 1, s. 1-15, ISSN: 0939-641.
- [38] LI, J., WU, Y. Lubricants in Pharmaceutical Solid Dosage forms. *Lubricants*, 2014, Vol. 2, Issue 1, s. 21-43, ISSN: 2075-4442.
- [39] BOLHUIS, G.K., HÖLZER, A.W. Lubrication issues in direct compaction. In: METIN ÇELİK ed. *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*. 2nd edition, 2011, Boca Raton: CRC Press, s. 205-234, ISBN (eBook): 9780429137655.
- [40] PAUL, S., SUN, C.C. Systematic evaluation of common lubricants for optimal use in tablet formulations. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2018, Vol. 117, s. 118-127, ISSN: 0928-0987.
- [41] LOUW, R. Evaluation and comparison of magnesium stearate and sodium stearyl fumarate (Pruv®) as lubricants in directly compressible tablet formulations: Their

effect on tablet properties and drug dissolution. *Thesis*, 2004, North-West University, Potchefstroom Campus. [cit. 05.01.2021].

Dostupné z: <https://repository.nwu.ac.za/handle/10394/426>

- [42] NAKAMURA, S., YAMAGUCHI, S., HIRAIDE, R., IGA, K., SAKAMOTO, T., YUASA, H. Setting Ideal Lubricant Mixing Time for Manufacturing Tablets by Evaluating Powder Flowability. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 2017, Vol. 18, No. 7, s. 2832-2840, ISSN (Electronic): 1530-9932.
- [43] ALLEN, L.V. JR., LUNER, P.E. Magnesium Stearate. In: ROWE, R.C., SHESKEY, P.J., QUINN, M.E. eds. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th edition, 2009, London: Pharmaceutical Press, s. 404-407, ISBN: 978 0 85369 792 3 (UK).
- [44] ČESKÝ LÉKOPIS 2017 – Doplněk 2020. Magnesii stearas. 2020, Praha: Grada Publishing, a.s., s. 2565, ISBN: 978-80-271-1757-4.
- [45] LEINONEN, U.I., JALONEN, H.U., VIHERRAARA, P.A., LAINE, E.S.U. Physical and lubrication properties of magnesium stearate. *J. Pharm. Sci.*, 1992, Vol. 81, Issue 12, s. 1194-1198, ISSN: 0022-3549.
- [46] WELLER, P.J. Sodium Stearyl Fumarate, In: ROWE, R.C., SHESKEY, P.J., QUINN, M.E. eds. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th edition, 2009, London: Pharmaceutical Press, s. 667-669, ISBN: 978 0 85369 792 3 (UK).
- [47] HEATH, A.R., FAWELL, P.D., BAHRI, P.A., SWIFT, J.D. Estimating Average Particle Size by Focused Beam Reflectance Measurement (FBRM). *Part. Part. Syst. Charact.*, 2002, Vol. 19, Issue 2, s. 84-95, ISSN (Online): 1521-4117.
- [48] ANONYMOUS. ParticleTrack G600/G600 Ex. [cit. 02.02.2021]
Dostupné z: https://www.mt.com/cz/cs/home/products/L1_AutochemProducts/FBRM-PVM-Particle-System-Characterization/FBRM/FBRM-G600.html?smartRedirectEvent=true
- [49] MAAß, S., WOLLNY, S., VOIGT, A., KRAUME, M. Experimental comparison of measurement techniques for drop size distributions in liquid/liquid dispersions. *Exp. Fluids*, 2011, Vol. 50, Issue 2, s. 259-269, ISSN (Online): 1432-1114.
- [50] KAIL, N., MARQUARDT, W., BRIESEN, H. Estimation of particle size distributions from focused beam reflectance measurements based on an optical model. *Chem. Eng. Sci.*, 2009, Vol. 64, Issue 5, s. 984-1000, ISSN: 0009-2509.
- [51] WORLITSCHKEK, J. Application Note: Crystallization Studies with Focused Beam Reflectance Measurement and MultiMax. [cit. 17.01.2021].

Dostupné z: www.mt.com/dam/mt_ext_files/Editorial/Generic/4/Crystallization_MultiMax_FBRM_Editorial-Generic_1117648389578_files/application_notecrystallizationstudiesonmultimaxwithfbrm.pdf

- [52] YU, Z.Q., CHOW, P.S., TAN, R.B.H. Interpretation of Focused Beam Reflectance Measurement (FBRM) Data via Simulated Crystallization. *Org. Process Res. Dev.*, 2008, Vol. 12, Issue 4, s. 646-654, ISSN (Online): 1520-586X.
- [53] ČESKÝ LÉKOPIS 2017 - Doplněk 2020. Kapitola 2.9.34 Sypná hustota a setřesná hustota prášků. 2020, Praha: Grada Publishing, a.s., s. 431-433, ISBN: 978-80-271-1757-4.
- [54] ČESKÝ LÉKOPIS 2017 - Doplněk 2020. Kapitola 2.9.7 Oděr neobalených tablet. 2020, Praha: Grada Publishing, a.s., s. 382-383, ISBN: 978-80-271-1757-4.
- [55] ČESKÝ LÉKOPIS 2017 - Doplněk 2020. Kapitola 2.9.1 Zkouška rozpadavosti tablet a tobolek. 2020, Praha: Grada Publishing, a.s., s. 370-371, ISBN: 978-80-271-1757-4.
- [56] ANONYMOUS. DT50 – Bathless disintegration apparatus for fast and user-friendly testing. [cit. 12.12.2020].
Dostupné z: https://www.sotax.com/physicaltesting/products/disintegration_tester/automatic_tablet_disintegration_apparatus
- [57] KUČEROVÁ, E. Vliv podmínek mísení mikrokrytalických celulos s mazadly na lisovací proces a pevnost tablet. *Diplomová práce*, 2021, Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové.
- [58] BOS, C.E., BOLHUIS, H., VAN DOORNE, LERK, C.F. Native starch in tablet formulations: properties on compaction. *Pharm. Weekbl. Sci.*, 1987, Vol. 9, No. 5, s. 274-282, ISSN: 0167-6555.