

**UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra farmaceutické technologie



**Hodnocení lisovatelnosti tabletovin s různým obsahem
stearylfumarátu sodného**

Evaluation of compressibility of tableting mixtures containing
different amount of sodium stearyl fumarate

Diplomová práce

Hradec Králové, 2023

Iryna Chrzová

ČESTNÉ PROHLÁŠENÍ

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

V Hradci Králové dne.....

.....

Podpis

PODĚKOVÁNÍ

Tímto bych chtěla poděkovat paní PharmDr. Petře Svačinové, Ph.D. za odborné vedení, cenné rady a trpělivost, které mně poskytovala po celou dobu vypracování diplomové práce. Také bych chtěla poděkovat Mgr. Sébastienu Bailey za pomoc při měření experimentální části. Poděkování patří mé rodině a hlavně manželovi, kteří mě podporovali po celou dobu studia.

OBSAH

Úvod.....	10
1 Teoretická část	11
1.1 Pomocné látky	11
1.1.1 Mikrokrystalická celulóza.....	11
1.1.2 Laktóza.....	14
1.2 Kluzné látky	16
1.2.1 Vnitřní a vnější lubrikace	17
1.2.2 Stearan hořčnatý	18
1.2.3 Stearyl fumarát sodný	19
1.3 Lisovací proces.....	20
1.3.1 Hodnocení energetického profilu síla-dráha	22
1.3.2 Rovnice lisování.....	23
1.3.3 Hodnocení viskoelastických vlastností materiálů	29
1.4 Metody testování tablet, jejich vlastnosti a vliv kluzné látky	34
1.4.1 Pevnost tablet	34
1.4.2 Rozpad tablet.....	35
1.4.3 Oděr neobalených tablet.....	36
1.4.4 Héliová pyknometrie	37
2 Praktická část	38
2.1 Použité suroviny	38
2.2 Použité přístroje	38
2.3 Postup práce	40
2.3.1 Příprava tabletovin	40
2.3.2 Lisování tablet.....	40
2.3.3 Hodnocení lisovacího procesu pomocí energií lisování.....	41

2.3.4	Měření destrukční síly a vypočet radiální pevnosti tablet.....	43
2.3.5	Měření oděru tablet	43
2.3.6	Měření doby rozpadu tablet	44
2.3.7	Héliová pyknometrie a pórovitost tablet.....	44
3	Diskuze a výsledky	46
3.1	Mikroskopické hodnocení.....	46
3.2	Vyhodnocení lisovacího procesu pomocí energií lisování.....	48
3.3	Vyhodnocení axiální a objemové relaxace	54
3.4	Vyhodnocení síly potřebné pro vysunutí tablety z matrice.....	56
3.5	Vyhodnocení radiální pevnosti tablet.....	57
3.6	Vyhodnocení doby rozpadu tablet	59
3.7	Vyhodnocení oděru tablet	60
3.8	Vyhodnocení pórovitosti tablet.....	62
4	Závěr	64
5	Literatura.....	66

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Katedra farmaceutické technologie
Školitel: PharmDr. Petra Svačinová. Ph.D.
Posluchač: Chrzová Iryna
Název diplomové práce: Hodnocení lisovatelnosti tabletovin s různým obsahem stearylufumarátu sodného

Tato práce se zabývá hodnocením lisovatelnosti tabletovin s různým obsahem stearylufumarátu sodného (SSF). Jako modelová látka byla použita směs plniv mikrokrytalické celulózy a laktózy v poměru 1:1. Kluznou látkou byl sterylufumarát sodný v koncentracích 0,5 %, 1 %, 1,5 % a 2 %. Ze směsí byly vylisovány tablety při lisovací síle 5 kN, 7 kN a 10 kN s využitím záznamu síla-dráha. Byl zaznamenán energetický profil lisovacího procesu a hodnotila se také síla potřebná pro vysunutí tablety z matrice. Poté byla měřena drtící síla, doba rozpadu, oděr a pravá hustota. Ze získaných výsledků byly vypočítány hodnoty radiální pevnosti, pórovitosti, axiální a objemové relaxace charakterizující vlastnosti vylisovaných tablet.

Během vyhodnocování energetického profilu vyplynulo, že se zvyšující se lisovací silou roste E_1 , E_2 , E_3 , E_{lis} a E_{max} . Přidání SSF má minimální vliv na energetický profil. Při koncentraci 0,5 % a 1 % SSF v tabletách byly zjištěny nejvyšší hodnoty axiální relaxace, koncentrace 1,5 % a 2 % neměly na relaxaci tablet vliv. K poklesu objemové relaxace došlo u všech lisovacích sil i koncentrací SSF. Nejvýraznější pokles byl u 0,5 % SSF. Dle očekávání se potvrdilo, že s rostoucí koncentrací kluzné látky dochází k výraznému poklesu síly potřebné pro vysunutí tablety z matrice. Dle měření nejnižší vysouvací sílu vykazují směsi s obsahem 2 % SSF, naopak nejvyšší mají směsi s 0,5 % této kluzné látky. Radiální pevnost nebyla ovlivněna u koncentrací 0,5 %, 1 % a 1,5 % SSF, až při koncentraci 2 % SSF došlo ke snížení pevnosti. Doba rozpadu tablet rostla se zvyšující se lisovací silou a se zvyšující se koncentrací SSF. Oděr se snižoval s rostoucí lisovací silou a zvyšoval se se zvyšující se koncentrací SSF. Pórovitost klesala s rostoucí lisovací silou a téměř nebyla ovlivněna koncentrací kluzné látky (SSF).

Klíčová slova: lisování, mikrokrytalická celulóza, laktóza, stearylufumarát sodný, energetický profil, vlastnosti tablet.

ABSTRACT

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Department of Pharmaceutical Technology
Consultant: PharmDr. Petra Svačinová. Ph.D.
Student: Chrzová Iryna
Title of Thesis: Evaluation of compressibility of tableting mixtures containing different amount of sodium stearyl fumarate

This thesis deals with the evaluation of the compressibility of tablets with different content of sodium stearyl fumarate (SSF). A mixture of microcrystalline cellulose and lactose in a 1:1 ratio was used as a model substance. The glidant sodium stearyl fumarate was added at concentrations of 0.5%, 1%, 1.5% and 2%. Subsequently, the tablets were pressed at a compression force of 5 kN, 7 kN and 10 kN using force-displacement record. The energy profile of the compression process was recorded, and the ejection force was also evaluated. Then crushing force, disintegration time, friability and true density were measured. The values of tensile strength, porosity, axial and volume relaxation characterizing the properties of prepared tablets were calculated from the obtained results.

During the evaluation of the energy profile, it emerged that E1, E2, E3, Elis and Emax increase with increasing pressing force. The addition of SSF has minimal effect on the energy profile. At a concentration of 0.5% and 1% of SSF, the highest axial relaxation was measured, concentrations of 1.5% and 2% had no effect on the relaxation of the tablets. A decrease in volume relaxation occurred at all compression forces and concentrations of SSF. The most significant decrease was at 0.5% of SSF. As expected, it was confirmed that as the concentration of the lubricant increases, there is a significant decrease in the ejection force. According to the measurements, mixtures with 2% SSF content show the lowest ejection force, while mixtures with 0.5% of this lubricant have the highest ejection force. Tensile strength was not affected at 0.5%, 1%, and 1.5% SSF concentrations, but decreased at 2% SSF concentration. Tablet disintegration time increased with increasing compression force and with increasing SSF concentration. Friability decreased with increasing compression force and increased with increasing SSF concentration. The porosity decreased with increasing compression force and was almost unaffected by the glidant concentration.

Keywords: compression process, microcrystalline cellulose, lactose, sodium stearyl fumarate, energy profile, tablet properties.

ZADÁNÍ A CÍLE PRÁCE

Cílem této diplomové práce je vyhodnotit vliv kluzné látky stearyl fumarátu sodného v různých koncentracích na lisovací proces a vlastnosti tablet lisovaných při různých lisovacích silách.

V teoretické části budou zpracovány informace o použitých surovinách, dále různé možnosti hodnocení lisovacího procesu a hodnocení tablet.

V experimentální části budou připraveny tabletoviny, které budou obsahovat směs laktózy a mikrokrytalické celulózy v poměru 1:1 a různé množství kluzné látky stearyl fumarátu sodného. Z připravených směsí budou lisovány tablety různými lisovacími silami, u kterých budou následně hodnoceny jejich vlastnosti, jako např. radiální pevnost, doba rozpadu nebo oděr. Hodnocen bude také lisovací proces, a to pomocí energií záznamu síla-dráha. Ze získaných výsledků bude odvozen vliv použité kluzné látky, její koncentrace a lisovací síly na lisovací proces a vlastnosti tablet.

Použité zkratky:

Zkratka	Vysvětlivka	Jednotka
CSD	koloidní oxid křemičitý	[-]
DSC	diferenciální skenovací kalorimetrie	[-]
E ₁	energie předlisování	[Nm]
E ₂	energie plastické deformace	[Nm]
E ₃	energie elastické deformace	[Nm]
EF	síla potřebná k vysunutí tablety z matrice	[N]
E _{lis}	energie spotřebovaná lisovaným materiálem při procesu komprese	[Nm]
E _{max}	energie spotřebovaná na celý lisovací proces	[Nm]
ER _a	axiální relaxace	[%]
ER _v	objemová relaxace	[%]
LAC	laktóza	[-]
MCC	mikrokrystalická celulóza	[-]
MCC/LAC	směs mikrokrystalické celulózy a laktózy 1:1	[-]
MgSt	stearan hořčnatý	[-]
Pl	plasticita	[%]
RP	radiální pevnost	[MPa]
s	směrodatná odchylka	[-]
SMCC	silicifikovaná mikrokrystalická celulóza	[-]
SSF	stearyl fumarát sodný	[-]
span	rozptyl velikosti částic	[-]
x	průměr	[-]
X ₁₀	10.percentil	[-]
X ₅₀	50.percentil	[-]
X ₉₀	90.percentil	[-]
ε	pórovitost	[-]

ÚVOD

Tablety jsou nejčastěji používanou lékovou formou. Jsou oblíbené pro svou nízkonákladovou výrobu, vysokou stabilitu nebo možnost modifikovaného uvolňování léčivých látek. Nejběžnějším způsobem výroby tablet je lisování. Je to proces, při kterém dochází ke stlačování tabletoviny působením tlaku. Kromě léčivých látek obsahují tablety také pomocné látky, které jsou důležité hlavně z hlediska zpracování tabletoviny do výsledné lékové formy. Mezi tyto pomocné látky patří především plniva, pojiva, rozvolňovadla nebo kluzné látky. Plniva doplňují tabletovinu na potřebnou hmotnost tablety, pojiva se využívají hlavně při vlhké granulaci a zvyšují soudržnost částic léčivé látky a ostatních látek. Rozvolňovadla usnadňují rozpad tablety po kontaktu s vodou. Kluzné látky ovlivňují tokové vlastnosti tabletoviny a její lisovatelnost. Jejich použití tak hraje při výrobě tablet důležitou roli. Kluzné látky se mohou dělit na syntetické a přírodní, organické a anorganické, lipofilní a hydrofilní. Obvyklé koncentrace v tabletovině se pohybují okolo 2 %. Mechanismus působení kluzných látek spočívá ve snížení tření mezi částicemi v tabletovině, mezi tabletovinou a matricí, zabraňuje lepení tabletoviny na trny lisovacího zařízení a mají vliv i na sílu vysouvání tablety z matrice. Kluzné látky ovlivňují také vlastnosti vylisovaných tablet jako jsou pevnost, rozpad nebo oděr. Proto je důležité zvolit správný způsob lubrikace, typ a množství lubrikantu. [1],[2],[3],[4],[5]

Náplní této práce je hodnocení lisovatelnosti tabletovin se stearyl-fumarátem sodným. Je hodnocen energetický profil procesu lisování, pevnost, rozpad, oděr a porozita vylisovaných tablet.

1 TEORETICKÁ ČÁST

1.1 Pomocné látky

Pomocné látky nebo-li excipienty jsou nedílnou součástí léčivých přípravků. Díky svým vlastnostem umožňují zpracování léčivé látky do lékové formy (např. tablety), ovlivňují její chování a následné vlastnosti.

Pomocné látky musí splňovat určité požadavky týkající se kompatibility s účinnou látkou. Musí vykazovat absenci vlastního farmakoterapeutického účinku, ale mohou měnit délku účinku a celkovou rychlost nástupu požadovaného efektu. Existují různé typy pomocných látek pro různé lékové formy. [6]

Jednou z nejpoužívanějších lékových forem jsou tablety hlavně pro jejich poměrně jednoduchou výrobu a přesné dávkování léčiva. Jsou také kladně přijímány pacienty. Vyrábí se nejčastěji lisováním práškových směsí nebo granulátů obsahujících léčivou látku a další pomocné látky. Důležitými pomocnými látkami pro výrobu tablet jsou plniva (např. mikrokrystalická celulóza, laktóza, škrob a další), která ovlivňují především objem a zpracovatelnost prášků do pevných lékových forem. Dalšími pomocnými látkami jsou pojiva využívaná hlavně při granulaci, kluzné látky (např. stearan hořečnatý) zlepšující tokové vlastnosti a lisovatelnost prášků, rozvolňovadla urychlující rozpad tablety, filmotvorné látky nebo látky korigující chuť, vůni nebo vzhled. [6],[7]

1.1.1 Mikrokrystalická celulóza

Mikrokrystalická celulóza (MCC), nejčastěji známá pod komerčním názvem Avicel[®], je jednou z nejpoužívanějších pomocných látek při výrobě tablet. Na trhu jsou k dostání i další komerční produkty s obsahem MCC, např. Emcocel[®], Vivapur[®], Cellets[®], MCC Sanaq[®] a další. Ve farmacii se používá hlavně jako suché pojivo a plnivo do tablet a tobolek. Působí také jako mazadlo. [8]

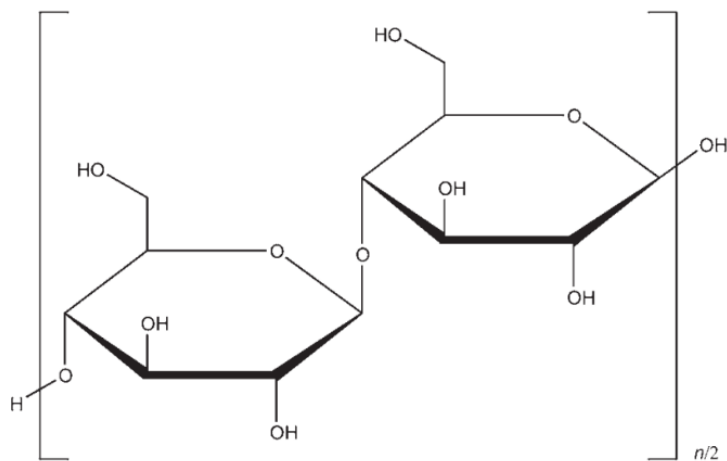
Proces výroby MCC z čisté celulózy je znám přes 65 let. Jako první na tento způsob přišli O. A. Battista a P. A. Schmith v r.1955. Zhruba 10 let poté byla na trh uvedena pomocná látka pro přímé lisování tablet Avicel[®] PH určená pro farmaceutický průmysl. [8],[9]

Jako prekurzory pro výrobu MCC se nejčastěji používají dřeviny, dále také stonky bavlny, kukuřičné klasy, kokosové skořápky, juta, pšenice atd. Existuje více typů

výrobního procesu MCC jako je reaktivní extruze, enzymy zprostředkovaný proces, proces exploze páry a proces kyselého hydrolyzy. [9],[10]

Nejběžnějším způsobem výroby je kyselá hydrolyza, která je preferována díky kratší době trvání ve srovnání s ostatními procesy. Má kontinuální průběh a výsledkem jsou jemné částice MCC. Samotný princip spočívá v řízené hydrolyze alfa-celulózy pomocí minerálních kyselin, nejčastěji se používá kyselina chlorovodíková. Poté následuje sušení, které může probíhat více způsoby – lyofilizací, použitím kapalného dusíku, fluidním sušením, sušením v horkovzdušné sušárně nebo vysoušením pomocí silikagelu na obsah vody menší než 5 % (w/w). Nejběžnější je sprejové sušení. Krystalinita a velikost krystalů MCC, distribuce velikosti částic, stupeň polymerizace, změna hmotností a množství tepla potřebného ke zvýšení teploty vzorku se následně hodnotí různými metodami, jako jsou např. infračervená spektroskopie, termogravimetrická analýza, diferenciální skenovací kalorimetrie, nukleární magnetická rezonance a další. [8],[11],[12],[13]

Mikrokrystalická celulóza je bílá krystalická látka bez chuti a zápachu. Její strukturální vzorec je zobrazen na Obr. 1.



Obr. 1: Strukturální vzorec mikrokrystalické celulózy [8]

Základní vlastnosti:

- molekulová hmotnost – 36 000,
- bod tání – 260-270 °C,
- hustota 1,512-1,668 g/cm³. [8]

Na trhu jsou dostupné různé typy komerční mikrokrystalické celulózy. Liší se hlavně velikostí částic a obsahem vlhkosti, dále také způsobem výroby, tokovými vlastnostmi, velikostí povrchu atd. Nejčastější velikost částic bývá v rozmezí 50 – 200 µm s obsahem vlhkosti okolo 5 %. Např. Avicel[®] PH 101 má rozměr částic 50 µm, běžně se používá pro přímé lisování tablet, vlhkou granulaci a plnění tobolek. Tato MCC má částice ve tvaru tyčinek, což zhoršuje sypanost. Další negativní vlastnosti jsou nízká sypaná hustota produktu a široká distribuce velikosti částic. Avicel[®] PH 200, který má částice o průměrné velikosti 180 µm, má velké kulovité částice a díky tomu i lepší sypanost a distribuci částic. Nevýhodou této MCC je vyšší citlivost k přidanému mazadlu a nižší kapacita nosiče – nižší pevnost tablet. [8],[10],[14]

MCC se používá pro přímé lisování i pro vlhkou granulaci. Má lepší lisovací vlastnosti než např. laktóza a fosforečnan vápenatý. MCC je náchylná k významné plastické deformaci. Během lisovacího procesu dochází k jednoduššímu vzniku vodíkových vazeb mezi plasticky deformovanými sousedními celulóзовými částicemi. MCC je také součástí koprocesovaných materiálů, které vznikají kombinací s dalšími látkami. Pokud se k mikrokrystalické celulóze přidá např. sodná sůl karboxymethylcelulózy vznikne Avicel[®] RC/CL, který funguje jako suspenzační činidlo nebo stabilizátor emulzí. Kombinace s mannitolem (Avicel[®] HFE-102) se používá pro výrobu žvýkacích a orodispergovatelných tablet. Avicel[®] CE-15 obsahuje 15 % guarové klovatiny a byl speciálně vyvinut pro zlepšení organoleptických vlastností žvýkacích tablet. Snižuje oděr a urychluje rozpad tablet. [15],[16],[17],[18]

Příkladem koprocesovaného materiálu je také silicifikovaná mikrokrystalická celulóza (SMCC), která se používá především jako plnivo do tablet a tobolek. V roce 1996 firma Penwest Pharmaceuticals Co. poprvé představila tento produkt pod názvem Prosolv SMCC[®]. Dostupné jsou dva typy Prosolvu – Prosolv[®] SMCC 50 a Prosolv[®] SMCC 90 lišící se velikostí částic. SMCC byla vyvinuta především pro zlepšení lisovacích vlastností a sypanosti. SMCC vzniká zpracováním suchého pojiva

na bázi MCC a přidáním 2 % koloidního oxidu křemičitého. Připravuje se pomocí sprejového sušení. Během tohoto procesu vzniknou stejnoměrné částice obalené koloidním oxidem křemičitým. [11],[19]

SMCC je vysoce funkční pomocná látka. Zlepšuje časovou efektivitu, a hlavně kvalitu lékové formy. Silicifikace přímo mění povrchové vlastnosti MCC, zvětšuje povrch a snižuje citlivost na přídavek mazadla. Výsledkem je lepší sypanost, lisovatelnost, zvýšená pevnost tablet, stabilita při formulování a stejnoměrnost obsahu léčivé látky. [8],[11],[20]

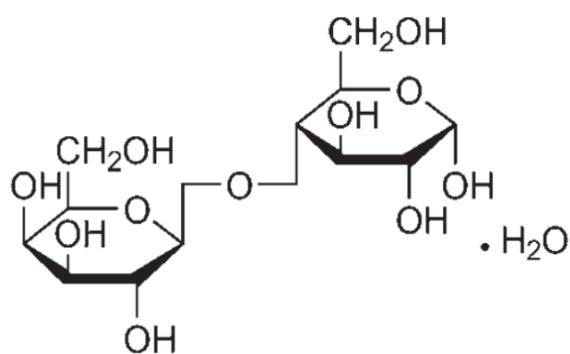
SMCC lze využít pro vlhkou granulaci. Při porovnání granulátu připraveného z SMCC a čisté MCC za použití různého množství vody nebyl ale zjištěn zásadní rozdíl v lisovatelnosti granulátů. Na základě hodnocení velikosti granulátu, zrnitosti, pórovitosti a tokových vlastností bylo zjištěno, že výsledné vlastnosti jsou u obou látek podobné a při použití většího množství vody pro granulaci byla lépe zpracovatelná čistá MCC. Vliv oxidu křemičitého se projevil na tokových vlastnostech granulátů. [21]

Při srovnání lisování a vlastností tablet ze směsi Avicelu PH-102, koloidního oxidu křemičitého a Prosolv SMCC 90 byly zjištěny odlišnosti u jednotlivých látek. Celková energie stlačování se zvyšovala s rostoucí lisovací silou, nejvyšší byla u Prosolv SMCC 90. Tablety vzniklé z SMCC byly pevnější, doba rozpadu byla delší. [22]

1.1.2 Laktóza

Laktóza je díky svým vlastnostem jedno z nejpoužívanějších plniv tablet a tobolek. Obecně je laktóza cenově dostupná, má nízkou hygroskopičnost, nevýraznou chuť, je fyzikálně i chemicky stabilní a je rozpustná ve vodě. Vyskytuje se v různých formách s různými fyzikálními vlastnostmi – monohydrát alfa-laktóza (Obr. 2), bezvodá alfa-laktóza, bezvodá beta-laktóza. Jednotlivé formy se mohou lišit distribucí velikosti částic, sypanými vlastnostmi a stlačitelností. Díky tomu jsou vhodné pro rozdílné technologické zpracování. [8],[23]

Existuje více způsobů úpravy laktózy, jedním z nejběžnějších je úprava sprejovým sušením. Tento způsob výroby spočívá v přípravě suspenze krystalů monohydrátu alfa-laktózy v roztoku laktózy. Poté se tato směs atomizuje a následně se suší ve sprejové sušárně. Výsledný produkt pak obvykle obsahuje 10-20 % laktózy ve formě



Obr. 2: Strukturální vzorec monohydrátu alfa-laktózy [8]

amorfní látky a zbylých 80-90 % je přítomno v krystalické formě. Amorfní frakce je zodpovědná za lepší tvorbu vazeb během lisování a vyšší stupeň plastické deformace. Během sprejového sušení vznikají převážně kulové částice, což má za následek výborné sypné a lisovací vlastnosti. Velikosti částic se pohybují okolo 32 až 250 μm . Pro hodnocení podílu amorfní a krystalické složky sprejově sušené laktózy se používá např. StepScan diferenciální skenovací kalorimetrie (SS-DSC) nebo Ramanova spektrometrie. Sprejově sušená laktóza je komerčně dostupná pod názvem např. SuperTab[®], Lactopress Spray-Dried[®], FlowLac[®] nebo NF Lactose[®]. [8],[23],[24]

Dalšími typy laktózy, lišícími se různou distribucí velikosti částic, tokovými vlastnostmi a stlačitelností, jsou například mletá, aglomerovaná nebo granulovaná laktóza. Nejlepší tokové vlastnosti má sprejově sušená laktóza a aglomerované typy monohydrátu alfa-laktózy. Průměrné tokové vlastnosti má bezvodá beta-laktóza. Mletá laktóza určená ke granulaci má velmi špatné tokové vlastnosti a není vhodná pro přímé lisování. Nejlépe stlačitelná je sprejově sušená laktóza, naopak hůře stlačitelná je mletá laktóza. Krystalický monohydrát alfa-laktózy má špatné vazebné vlastnosti a je křehčí než sprejově sušená laktóza. Tablety obsahující beta-laktózu mají lepší pevnost v tahu ve srovnání s alfa-laktózou. [25],[26],[27]

Podobně jako MCC je i laktóza součástí koprocesovaných materiálů. Příkladem může být CombiLac[®], vysoce funkční pomocná látka obsahující 70 % monohydrát alfa-laktózy, 20 % MCC a 10 % bílého kukuřičného škrobu. CombiLac[®] poskytuje lepší lisovací vlastnosti oproti jednotlivým složkám. Tablety obsahující tuto pomocnou látku vykazují zvýšenou odolnost proti mechanickému nárazu a zajišťují rychlejší uvolnění léčivé látky z lékové formy. V průmyslu se používá pro výrobu

tablet pomocí přímého lisování a pro výrobu orodispergovatelých tablet. Kromě výroby tablet a tobolek se laktóza také využívá pro lyofilizaci nebo v prášcích pro inhalátory. [28]

1.2 Kluzné látky

Práškové směsi jsou ve farmaceutickém průmyslu velice rozšířené, používají se jako konečné produkty, ale také jako meziprodukty pro výrobu tablet nebo tobolek. Při výrobě tablet nebo plnění tobolek je žádoucí perfektní zvládnutí tokových vlastností prášku. Důležité je snížení tření mezi jednotlivými částicemi, mezi stěnou matrice a samotnou tabletou vznikající při jejím lisování nebo zabránění přilepení tablet k lisovacím trnům. Právě pro tyto účely se využívají kluzné látky. Tyto pomocné látky se přidávají do tabletových formulací a formulací pro plnění tobolek pouze v omezeném množství, které se obvykle pohybuje v rozmezí okolo 0,25 – 5 %. Délka mísení tabletoviny s kluznou látkou je obvykle pouze 0,5-5 min. Bylo zjištěno, že při příliš dlouhém mísení dochází k segregaci prášků, zvyšuje se čas potřebný k rozpadu tablety a může docházet i ke snížení radiální pevnosti tablet. [5],[29],[30]

Ideální kluzná látka by měla mít/být:

- chemicky inertní,
- levná a snadno dostupná,
- vysoce účinná již v nízké koncentraci,
- konzistence jednotlivých šarží by se neměla lišit,
- neměla by mít žádné nepříznivé účinky na složení tablet a jejich vlastnosti,
- měla by svými vlastnostmi výrazně snížit tření. [3]

Špatná lubrikace (např. použití nevhodného typu nebo množství kluzné látky) pak může mít za následek horší lisovatelnost, lepení materiálu na lisovací trny a stěny matrice, obtížné vysunutí tablety z matrice a v nejhorším případě i destrukci vnitřních mezičásticových vazeb. [5],[30]

Dle rozpustnosti ve vodě rozlišujeme hydrofobní a hydrofilní kluzné látky. Nejúčinnější a nejvíc používané jsou sloučeniny nerozpustné ve vodě např. stearan hořečnatý, zinečnatý a hlinitý, stearyl fumarát sodný atd. Mezi hydrofilní látky patří např. laurylsíran sodný, polyethylenglykoly a další. Kluzné látky se dají rozdělit dle

funkcí, které zastupují v procesu lubrikace, a to na klouzadla, mazadla a antiadhezivní látky. [2],[3]

Klouzadla by měla zajistit plynulé a bezproblémové plnění tabletoviny do matrice, jinými slovy zlepšit sypanost tabletoviny. Mechanismus ovlivnění spočívá ve vyplňování nerovností na povrchu tablet, ve vyhlazení povrchu a následném snížení tření mezi částicemi. Příkladem klouzadel jsou mastek, koloidní oxid křemičitý nebo stearan hořečnatý. [2],[3]

Mazadla zasahují do samotného procesu lisování, snižují třecí síly vznikající mezi stěnami matrice a tabletou a ulehčují vysouvání tablety. Na druhou stranu některá mazadla mohou zpomalit rozpad tablety kvůli své hydrofobní povaze. Mezi hydrofobní látky patří např. stearyl fumarát sodný, kyselina stearová. Hydrofilní látky jsou např. polyethylenglykol 600 nebo laurylsíran sodný nebo hořečnatý. [2],[5]

Antiadhezivní látky zamezují přilepování tablety k lisovacím trnům nebo k matrici. Pokud je lubrikace nedostatečná může dojít k poškození povrchu a následnému rozpadu tablety. Důvodem přilepování bývá hlavně okolní vlhkost nebo poškození lisovacích trnů. Běžnými antiadhezivními látkami jsou (a zároveň i mazadla a klouzadla) mastek, stearan hořečnatý a další. Na snižování vlhkosti jsou vhodné např. mikrokrytalická celulóza nebo škrob kvůli své hygroskopičnosti. [3],[31]

Vlivem přidání kluzných látek může docházet k negativnímu ovlivnění tabletoviny a výsledné lékové formy. Týká se to hlavně ovlivňování vazebných sil mezi částicemi. Výsledkem je pak snížená pevnost tablet nebo jejich vyšší oděr. Hydrofobní kluzné látky vytvářející film na povrchu částic mohou prodlužovat dobu rozpadu nebo zpomalovat disoluci účinné látky z tablet. [31],[32]

1.2.1 Vnitřní a vnější lubrikace

Existují dva typy lubrikace – vnější a vnitřní. Vnější princip se používá u látek velice citlivých k mazadlu, proto se kluzná látka aplikuje pouze na trny a matrici. Druhý typ lubrikace, který se používá častěji, je vnitřní lubrikace. V tomto případě se kluzná látka přidává do tabletoviny při mísení, nejčastěji jako poslední součást. S tímto typem lubrikace jsou spojené také negativní účinky zmíněné výše. [33]

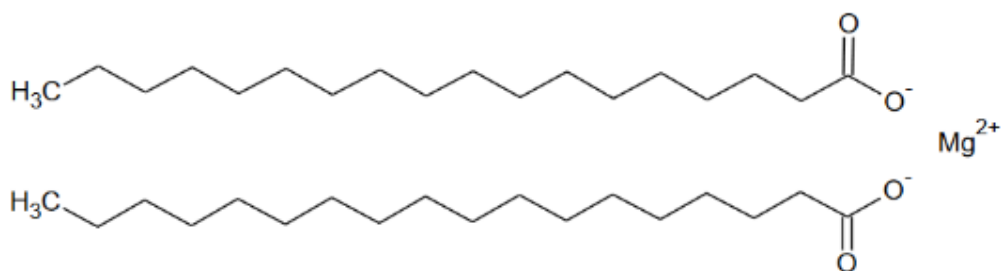
Srovnáním vnější a vnitřní lubrikace se zabývá Cedrine de Backerea a spol. [34]. V jejich studii byla použita čtyři běžná plniva MCC, laktóza monohydrát, bezvodý

hydrogenuhličitan sodný a mannitol, účinné látky byly bezvodý kofein a mikronizovaný metoprolol tartrát. Jako kluzná látka byl použit stearan hořečnatý. Byly připraveny dvě směsi – s kluznou látkou (0,75 % až 1,25 % MgSt) a bez kluzné látky. Lisování probíhalo při dvou lisovacích tlacích 65 MPa a 255 MPa. Systém pro vnější lubrikaci byl připojen k lisovacímu zařízení a pomocí trysek byl lubrikant nanášen na stěny matrice a na trny. Při porovnání vnitřní a vnější lubrikace bylo zjištěno, že v případě vnější lubrikace je pro snížení ejekční síly potřeba menší množství kluzné látky, nedochází ke snížení pevnosti tablet ani k prodloužení doby rozpadu. Rozdíl je pouze mezi jednotlivými materiály – tablety s křehkými materiály (laktóza monohydrát, bezvodý hydrogenuhličitan sodný a mannitol) vykazovaly stejnou radiální pevnost nezávisle na způsobu lubrikace, zatímco tablety z plasticky deformovatelného materiálu (MCC) měly nižší pevnost v případě vnitřní lubrikace.

1.2.2 Stearan hořečnatý

Stearan hořečnatý (MgSt) má svoje důležité místo při přípravě tablet a tobolek. Je to jedna z nejvíce používaných kluzných látek ve farmaceutickém průmyslu. Z chemického hlediska se jedná o směs hořečnatých solí různých mastných kyselin s nasyceným nebo nenasyceným řetězcem – souhrnný vzorec je $C_{36}H_{70}MgO_4$. Strukturní vzorec je uveden na Obr. 3.

Je to velmi jemný bílý prášek nízké hustoty se specifickou vůní a chutí. Je nerozpustný ve vodě a v alkoholu. MgSt je na dotyk mastný a snadno ulpívá



Obr. 3: Strukturní vzorec stearanu hořečnatého [36]

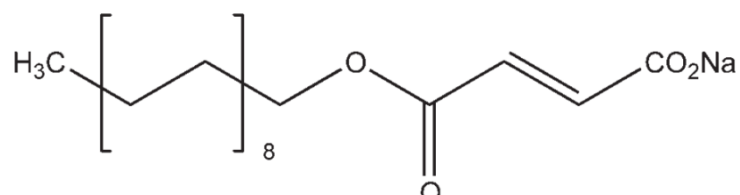
k pokožce. Uchovává se v chladném a suchém místě v dobře uzavřené nádobě. Tato kluzná látka je inkompatibilní se silnými kyselinami, zásadami a solemi železa. Nesmí se přidávat do tabletoviny obsahující kyselinu acetylsalicylovou, některé vitamíny a soli většiny alkaloidů. Pro výrobu MgSt se používá směs kyseliny palmitové

a stearové. Celý proces výroby spočívá v reakci vodného roztoku chloridu hořečnatého se stearanem sodným. Druhý způsob výroby je založen na reakci hydroxidu, oxidu nebo uhličitanu hořečnatého s kyselinou stearovou za zvýšené teploty. [8] Stearan hořečnatý má své použití v kosmetickém, potravinářském, a hlavně farmaceutickém průmyslu. V kosmetickém odvětví je součástí výroby dekorativní kosmetiky (tvářenky, oční stíny). Co se týče potravinářského průmyslu používá se hlavně jako emulgátor, zahušťovadlo nebo stabilizátor v různých doplňcích stravy, přísadách na pečení a podobně. [35] Pro farmacii je jeho nejvýznamnější použití jako pomocná látka pro výrobu tablet a tobolek. Používá se jen v omezeném množství 0,25 % až 5 %, při větším obsahu zpomaluje uvolňování léčivé látky z tablet nebo prodlužuje dobu rozpadu. Stearan hořečnatý je látkou, která má schopnost měnit relaxační vlastností tablet. Ovlivňuje mezičásticové vazby v tabletách, proto po skočení kompresní fáze dochází ke zvýšené relaxaci oproti nelubrikovaným tabletám. S tím souvisí i vyšší pórovitost při použití MgSt. Přítomnost stearanu hořečnatého v tabletách způsobuje výrazný pokles radiální pevnosti tablet. Lubrikační vlastnosti MgSt jsou významně ovlivněné velikostí částic, stupněm aglomerace a vzhledem krystalů v pevné fázi. [36],[37],[38],[39]

1.2.3 Stearylfumarát sodný

Stearylfumarát sodný (SSF) je na farmaceutickém trhu dostupný pod názvem Pruv[®] (Mendell, Velká Británie) nebo Lubripharm. SSF je bílý jemný prášek obsahující shluky plochých částic kruhového tvaru o velikosti 5–8 μm . V acetonu, chloroformu a etanolu je prakticky nerozpustný, hůře se rozpouští v metanolu. Ve vodě se rozpustnost zvyšuje s rostoucí teplotou. Pro člověka je netoxický, nedráždivý, a proto se běžně používá v potravinářství jako stabilizační činidlo. Uvádí se, že je inkompatibilní s chlorhexidin acetátem. Během výrobního procesu dochází k reakci anhydridu kyseliny maleinové a stearyl alkoholu. Meziproduktem je monostearylfumarát, následně se z něj připraví sodná sůl a výsledkem je stearylfumarát sodný.

Strukturní vzorec této látky je uveden na Obr. 4. Měl by se uchovávat v lahvích z jantarového skla na suchém temném místě. Při správných skladovacích podmínkách vydrží i po dobu tří let. [3],[5],[8]



Obr. 4: Strukturální vzorec stearylfumarátu sodného [8]

Stearylfumarát sodný je podobný předchozímu stearanu hořečnatému, ale má odlišné fyzikální vlastnosti, které se výrazně promítají do lubrikačního procesu. SSF se běžně přidává do tabletoviny v 0,5% – 2% množství. Nejlepší lubrikační a lisovací vlastnosti vykazuje při koncentraci do 1,5 % – 2 %, při vyšší koncentraci může docházet k negativnímu ovlivnění vlastnosti tablet. [40] Oproti stearanu hořečnatému je více hydrofilní. To je hlavní důvod, proč SSF vykazuje menší negativní vliv na lisovatelnost, pevnost a rozpad tablet. Během procesu lubrikace stearylfumarátem sodným se na částicích vytvoří hydrofilnější film. Tím dochází k rychlejšímu průniku kapaliny do vrstev tablety a následně se omezí nežádoucí vliv na disoluci léčivé látky. Také v porovnání s MgSt pro stearylfumarát sodný stačí nižší lisovací síla k vytvoření dostatečně pevné tablety. Přidání SSF do tabletovací směsi zvyšuje účinnost komprese během lisovacího procesu a snižuje velikost síly potřebné k vytlačení tablety z matrice. To má za následek zvýšenou pevnost tablet a prodlouženou dobu rozpadu oproti tabletám bez lubrikace. [41],[42],[43],[44]

1.3 Lisovací proces

Lisování je nejčastější způsob výroby tablet, při kterém dochází k zhušťování tabletoviny do určitého tvaru pomocí tlaku.

Ještě před samotným lisováním je důležitý výběr obsahových pomocných látek. Ty mohou ovlivnit jak vlastnosti daného přípravku (oděr, pevnost nebo rozpad), tak se zároveň z velké části podílejí na lisovatelnosti tabletoviny. [1],[5]

Tablety musí splňovat řadu vlastností. Mechanická pevnost je důležitá pro transport a balení. Pórovitost umožňuje vnik trávících šťáv a následný rozpad tablet. Tablety by měly také být odolné proti vnějším vlivům (např. vzdušná vlhkost). Jsou s oblibou používány především z těchto důvodů:

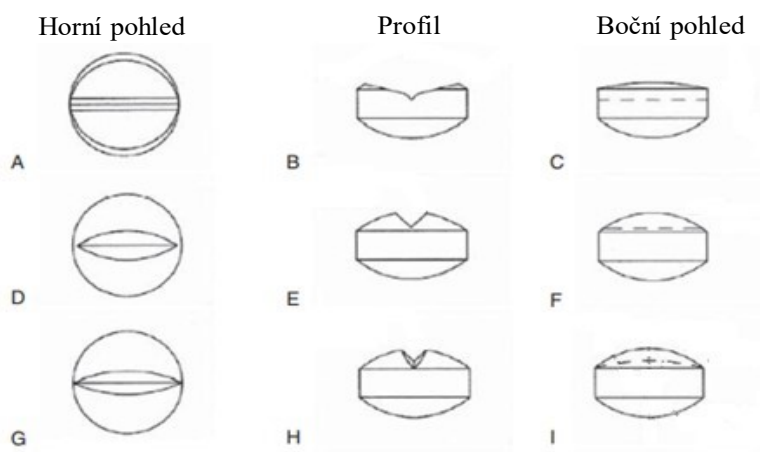
- mechanizovaná a automatizovaná technologie výroby,

- přesné dávkování,
- snadná aplikace bez potřeby odborného personálu,
- dlouhodobá stálost,
- účelné balení (snadný transport a skladování),
- dobrá biologická dostupnost léčiva,
- výroba tablet s řízeným uvolňováním léčiva. [5],[45]

Za nevýhody pak lze považovat:

- opožděný nástup účinku oproti perorálním roztokům, emulzím a suspenzím,
- častá absorpce léčivých látek až v tenkém střevě,
- rozpad tablety je ovlivněn procesem lisování a pomocnými látkami,
- nemožnost aplikace při poruchách trávicího ústrojí. [5],[48]

Tvar tablet je dán tvarem matrice a tvarem razidel (lisovacích trnů). Nejčastěji se vyrábí tablety čokovitého a plochého tvaru. Tvar tablet je důležitý z hlediska estetiky, procesu výroby a přijatelnosti pro pacienta. Napomáhá rozlišit tablety a vhodný tvar také usnadňuje jejich polykání. Pro lepší rozlišení mohou být tablety označeny identifikačními nápisy, které z povrchu vystupují – embossing nebo naopak jsou vyraženy do povrchu tablety – debossing. Do tablet také mohou být vyraženy půlící rýhy nebo kříže (viz Obr. 5), které usnadňují rozlomení tablet a jejich dávkování. [46]



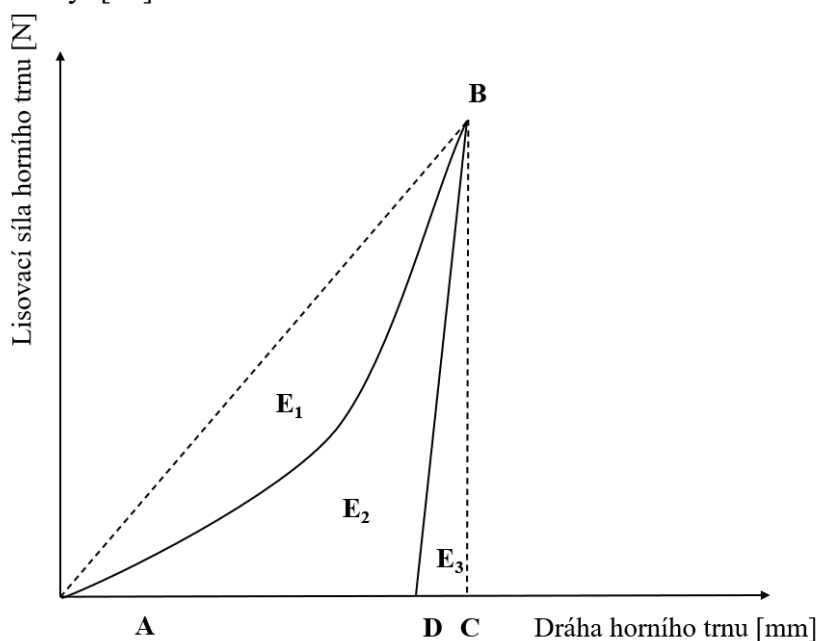
Obr. 5: Půlící rýhy tablet [46]

1.3.1 Hodnocení energetického profilu síla-dráha

Samotný proces lisování tablet lze rozdělit do dvou fází. První fáze – komprese spočívá ve zhutňování dvoufázového systému působením vnější síly a následném zmenšení objemu. Tato fáze zahrnuje předlisování, elastickou deformaci a plastickou deformaci. V průběhu předlisování se z tabletoviny vytlačuje vzduch z mezičásticových pórů a povrchy částic přichází do přímého těsného kontaktu. Během procesu elastické deformace dochází opět k vytlačování vzduchu, ale částice se již do sebe reverzibilně vtlačují. Při plastické deformaci dochází ke zvýšení mechanické pevnosti materiálu, která vede ke vzniku vazeb. [47]

Druhá fáze se označuje jako relaxace, a vede ke zvýšení objemu tablety, snížení pevnosti a eliminaci vytvořených vazeb.

Pro hodnocení energetického profilu lisovacího procesu tablet se využívá jednoduchá univerzální metoda vycházející ze záznamu síla-dráha. Jedná se o grafický záznam síly a dráhy (Obr. 6) horního trnu tabletovacího lisu, který působí na tabletovinu v matrici. Metoda hodnotí dvě fáze lisovacího procesu – kompresi a relaxaci tablety. [48]



Obr. 6: Záznam lisovacího procesu [50]

Teoretický proces lisování je daný křivkou, která spojuje body ABC, plocha pod těmito body reprezentuje celkovou energii lisování. Přímka AB znázorňuje kompresi tabletoviny, BC naopak relaxaci. Křivka ABD znázorňuje skutečný průběh lisování.

Na obrázku jsou tři plochy E_1 , E_2 , E_3 , jsou to jednotlivé typy energií vyjádřené v J (joul, Nm). [47],[48]

E_1 – energie předlisování, odpovídá spotřebované energii na tření mezi částicemi samotnými a mezi částicemi a stěnami matrice.

E_2 – energie plastické deformace, přetrvává v tabletě i po skončení lisování, je velice důležitá pro tvorbu vazeb.

E_3 – energie elastické deformace, představuje energii uvolněnou z tablety po skončení lisovacího procesu. [50],[51]

Energie spotřebovaná lisovaným materiálem při procesu komprese – E_{lis} , je daná součtem energie plastické a elastické deformace. Součet všech energií E_1 , E_2 , E_3 je E_{max} a vyjadřuje spotřebovanou energii na celý lisovací proces. Z daných třech energií lze spočítat faktor plasticity a faktor elasticity. Jsou to důležité parametry, podle kterých lze posuzovat schopnost deformace materiálů při určité lisovací síle. Pomocí tohoto záznamu a souvisejících parametrů lze vyhodnocovat mimo jiné vliv kluzných látek ale i dalších pomocných látek na lisovací proces, na jednotlivé energie a na vlastnosti lisovaného materiálu. [50],[51]

1.3.2 Rovnice lisování

Další možností, jak popsat průběh lisování a vyjádřit všechny důležité vlastnosti a parametry je použití lisovací rovnice. Použití rovnic lisování vede k rychlejšímu nalezení potřebné techniky formulace práškových částic při procesu lisování a zamezuje neekonomickému plýtvání lisovacím materiálem při vývoji nových přípravků. Je to metoda vycházející z matematických modelů. Vyjadřuje většinou závislost výšky, objemu nebo hustoty sloupce lisovaného materiálu na lisovacím tlaku. Tyto rovnice většinou popisují fázi komprese. Existuje několik typů lisovacích rovnic, ale nejběžnějšími společnými vlastnostmi většiny těchto modelů jsou:

- přesnost – dostatečná přesnost zahrnutí všech fází lisování,
- citlivost – reakce na změnu ve složení, ale zároveň odolnost vůči změně hustoty nebo objemu,
- dostupnost – zpracování modelů i těmi nejběžnějšími počítačovými programy. [49],[50]

Samotný proces komprese je složený z více fází a popsat tento složitý proces pomocí jednoduché rovnice s několika parametry je nemožné. Proto bylo dohodnuto, že všechny klasické matematické modely lisování vycházejí z počátečního nebo finálního stavu konkrétní fáze. Od nulového lisovacího tlaku začíná fáze předlisování, během určitého tlaku tato fáze končí a zároveň začíná fáze plastické deformace. Následuje poslední třetí část – fáze elastické deformace. [49],[51]

Pro popis procesu lisování byla vyvinuta celá řada rovnic, z nichž nejpoužívanější jsou rovnice lisování podle Walkera, Heckela, Kawakity, Coopera-Eatona nebo trojexponenciální lisovací rovnice, které jsou charakterizovány níže.

Walkerova rovnice

Tato rovnice byla navržena Walkerem v roce 1923. Ze začátku našla využití především v metalurgii. Rovnice je založena na změně specifického objemu tablety se zvyšujícím se lisovacím tlakem. Hodnota konstanty w' je vyšší pro plasticky deformovatelné materiály ve srovnání s hodnotami pro křehké materiály. Walkerova rovnice nebere v úvahu vliv viskoelastických vlastností materiálů na lisovací proces, proto byla i upravena, ale v současné době se využívá již zřídka. [49],[52]

$$V' = w' \cdot \ln P - V'_{sp} \quad (1.1)$$

kde: V' je relativní objem lisovaného materiálu [cm^3],
 w' je Walkerova konstanta [bezr.],
 V'_{sp} je konstanta charakterizující lisovatelnost materiálu [bezr.],
 P je lisovací tlak [MPa].

Heckelova rovnice

Je jednou z nejpoužívanějších rovnic ve farmaceutickém průmyslu a zároveň je jednou z nejstarších. Vznikla v roce 1961, nejdříve se využívala pro hodnocení keramických a kovových materiálů. Vychází z rovnice pro chemickou reakci prvního řádu za předpokladu, že lisovací proces se řídí stejnou kinetikou. Pro lisovací proces je koncentrace nahrazena pórovitostí a čas tlakem. Nevýhodou této rovnice je náchylnost ke vzniku chyb při využití materiálu s nízkou pórovitostí. [49],[51],[53]

Tato rovnice zaznamenává závislost změny objemu tabletoviny na lisovacím tlaku.

$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = k_2 \cdot p + B_2 \quad (1.2)$$

kde: D je relativní hustota lisovaného materiálu [bezr.],
 p je lisovací tlak [MPa],
 B_2 je parametr charakterizující fázi předlisování [bezr.],
 k_2 je rychlostní konstanta vyjadřující rychlost redukce objemu ve fázi plastické deformace [bezr.].

Hecklovu a Walkerovu rovnici lze použít např. na stanovení deformačních vlastností materiálů pomocí metod in-die („v matrici“) a out-die („mimo matrici“). K zaznamenání metodou in – die dochází ještě před tím, než horní lisovací trn opustí povrch tablety. Tím se získávají data ohledně polohy horního a dolního lisovacího trnu, zaznamená se lisovací síla. Metoda out-die zahrnuje obnovu tablety po vysunutí i v delších časových intervalech. [33]

Heckelovu a Walkerovu modelu víc vyhovuje metoda in-die. Potvrdilo se, že hlavním rozdílem metod out-die a in-die je elasticita materiálu. Ukázalo se, že plasticita měřena pomocí Heckelova modelu do značné míry závisí na elastických vlastnostech materiálu. Naopak Walkerův model se ukázal být méně citlivým na elastické vlastnosti, a proto může být v některých případech upřednostňován. Pomocí Heckelovy rovnice lze také hodnotit lisovatelnost různých pomocných látek pro výrobu tablet, jejich směsí, tabletoviny s obsahem léčiva nebo vliv pomocných látek na lisovatelnost směsí. [33],[53],[54],[55],[56],[57]

Kawakitova rovnice

Rovnice byla uvedena do praxe Kawakitou a Luddem a původně byla určena pro hodnocení lisovatelnosti kovových materiálů. Vyjadřuje vztah mezi objemovou redukcí materiálu a použitým lisovacím tlakem. [49]

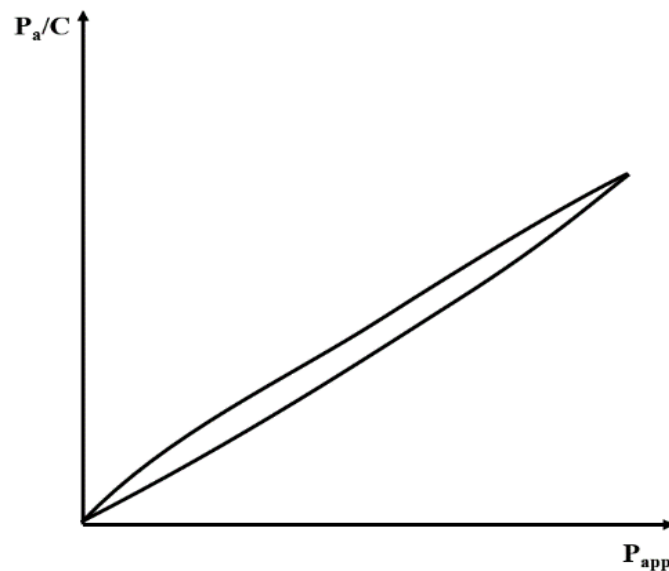
$$\frac{P_a}{C} = \frac{1}{a \cdot b} + \frac{P_a}{a} \quad (1.3)$$

kde: P_a je lisovací tlak [MPa],
 C je pokles relativního objemu (rovnice 1.4) [bezr.],
 a, b jsou konstanty [bezr.].

$$C = \frac{V_0 - V}{V_0} \quad (1.4)$$

kde: V_0 je objem lisovaného materiálu při nulovém lisovacím tlaku [cm³],
 V je objem lisovaného materiálu při daném lisovacím tlaku [cm³].

Na Obr. 7 je znázorněn graf závislosti P_a/C na použitém lisovacím tlaku. Výsledkem závislosti je přímka, ze které můžeme odvodit hodnoty konstant a a b . Konstanta a vyjadřuje objemovou redukci při nekonečně vysokém tlaku (odpovídá hodnotě původní pórovitosti). V praxi se situace může lišit kvůli nelinearitě



Obr. 7: Závislost P_a/C na použitém lisovacím tlaku [49]

v grafickém zobrazení, a proto odvozené hodnoty nemusí odpovídat naměřeným hodnotám. Konstanta b odpovídá obrácené (reciproké) hodnotě tlaku, ale ve výsledku nebyla zjištěna dobrá korelace mezi hodnotou konstanty a jakoukoliv mechanickou vlastností používaného materiálu. Nejlepší uplatnění této rovnice je pro nízké tlaky a výlisky s vysokou pórovitostí. [58]

Podle P. J. Denny obě rovnice Heckelova a Kawakitova [53] mají identický tvar pro aplikované tlaky. Rovnice dle Kawakity se často používá pro hodnocení sklepávání a vibračního zhutňování materiálů. Při tomto hodnocení je tlak nahrazen počtem klepnutí nebo časem. Tyto rovnice stále patří mezi nejpoužívanější ve farmaceutickém průmyslu, a to hlavně kvůli své schopnosti přizpůsobit se fyzikálním vlastnostem lisovaného materiálu. [56]

Dvouexponenciální rovnice podle Cooper-Eatona.

Model dle Cooper – Eatona (1962) pracuje s teorií, že lisování tabletoviny je proces, který se skládá ze dvou fází. Během první fáze dochází k vyplňování pórů, poté následuje fáze fragmentace a deformace částic. Původně tato rovnice vznikla pro hodnocení keramického materiálu. [49],[59],[60]

$$\frac{V_0 - V}{V_0 - V_\infty} = B_3 \cdot e^{-\frac{k_3}{P}} + B_4 \cdot e^{-\frac{k_4}{P}} + y_0, \quad (1.5)$$

kde: V_0 je počáteční objem tabletoviny při nulovém lisovacím tlaku [cm^3],

V je objem při použitém lisovacím tlaku [cm^3],

V_∞ je objem při nekonečně vysokém tlaku [cm^3],

P je lisovací tlak [MPa],

k_3 a k_4 jsou lisovací tlaky potřebné pro zhutnění nebo deformaci [bezr.],

B_3 a B_4 jsou teoretická maxima zahuštění [bezr.],

y_0 je objem lisované látky při maximálním lisovacím tlaku [cm^3].

Členy rovnice B_3 a B_4 vyjadřují teoretická maxima zahuštění. Tato maxima mohou vzniknout díky vyplnění pórů o stejné nebo větší velikosti, než jsou skutečné částice (parametr B_3) a vyplnění pórů menší velikosti, než jsou skutečné částice (parametr B_4). Při teoretickém nekonečném tlaku je součet obou parametrů roven jedné. V praxi je obtížné přiřadit určitý fyzikální význam parametrům této rovnice. Tento model také nepodává dostatečné množství informací ohledně samotného mechanismu lisování. Model Cooper – Eatona je použitelný pouze pro jednosložkové systémy. [50], [59]

Trojexponenciální rovnice

Další rovnicí popisující proces lisování je trojexponenciální rovnice, která vychází z modelu Cooper – Eatona. Nepatří mezi nejpoužívanější rovnice, ale v porovnání s ostatními má své výhody. Jsou zde eliminovány nevýhody předchozí rovnice a je vhodná pro polymerní látky. [61]

$$\frac{V}{V_0} = A_1 \cdot e^{-\frac{1}{t_1}P} + A_2 \cdot e^{-\frac{1}{t_2}P} + A_3 \cdot e^{-\frac{1}{t_3}P} + \frac{V_\infty}{V_0}, \quad (1.6)$$

kde: A_i je objemová redukce [bezr.],

V je objem tabletoviny při daném lisovacím tlaku [cm^3],

V_0 je objem volně nasypané tabletoviny [cm^3],

P je použitý lisovací tlak [MPa],

$\frac{1}{t_i}$ jsou rychlostní konstanty příslušné fáze lisovacího procesu [MPa^{-1}],

V_∞ je objem tabletoviny při nekonečně vysokém tlaku [cm^3].

Rovnice obsahuje parametr A_1 , který znázorňuje redukci interpartikulárních pórů, A_2 redukci intrapartikulárních pórů a A_3 redukci tuhých látek bez pórů. V souvislosti s touto rovnicí byl zaveden parametr „poločas lisování“ P_{Hi} , který se počítá z rychlostních konstant $1/t_i$. Tento parametr pomáhá lépe charakterizovat používané lisovací materiály. Čím je jeho hodnota nižší, tím je lisovatelnost materiálu lepší. Obecně největší výhodou této rovnice je to, že popisuje tři zároveň probíhající děje,

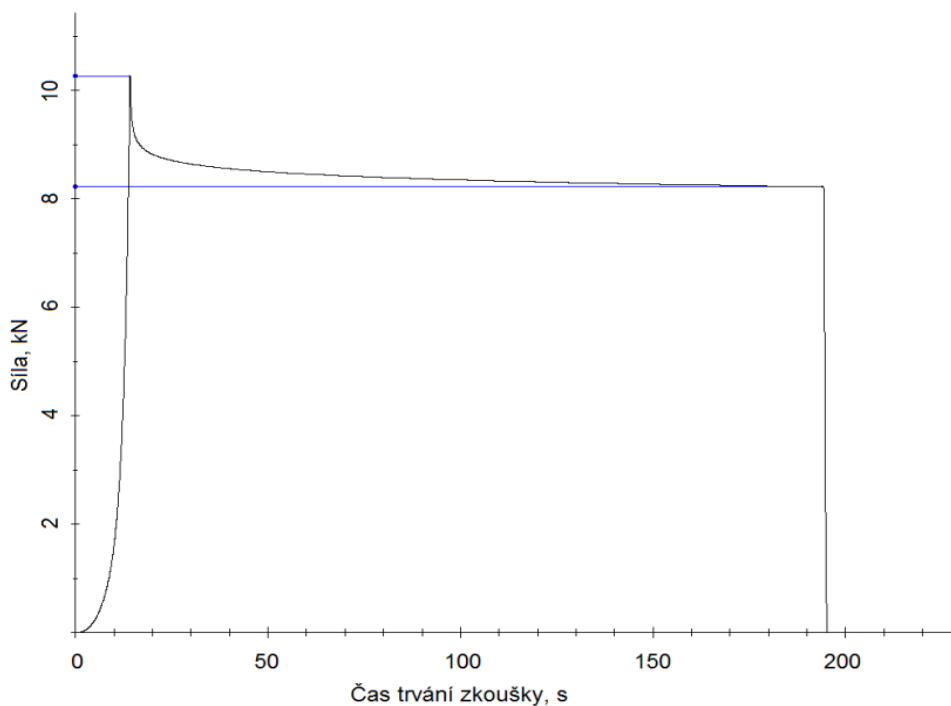
což žádná z předchozích rovnic nedokáže. Popisuje zároveň fázi předlisování tabletoviny a fáze elastické a plastické deformace. [50],[62]

1.3.3 Hodnocení viskoelastických vlastností materiálů

Pro zjišťování viskoelastických vlastností látek se využívá několik metod. Nejběžnější a nejdéle používanou metodou zůstává vyhodnocení pomocí záznamu „síla – dráha“, který hodnotí energetický profil lisovacího procesu. Pro hodnocení změny objemu tablety po vysunutí z matrice se využívá test elastické relaxace. V praxi se také využívá test stresové relaxace nebo creep test (test tečení). Hodnocení stresové relaxace je často používané hlavně kvůli souhrnnému hodnocení elastické a plastické složky. Změření pevnosti tablet také přispívá k zjištění těchto vlastností. [62]

Test stresové relaxace

Při tomto testu lisování probíhá až do doby, kdy je dosažena předem nastavená maximální lisovací síla. Poté se lisování zastaví a lisovací trny setrvávají v určité poloze, při tom se pozoruje pokles lisovacího tlaku, zároveň se výška tablety nemění. Schéma průběhu testu stresové relaxace je na obr.8. [63]



Obr. 8: Průběh testu stresové relaxace [108]

Existuje více způsobů vyhodnocení tohoto testu. Proces relaxace lze rozdělit do třech částí – elastické, opožděné elastické a viskózní části. Dalšími metodami vyhodnocení jsou: hyperbolické hodnocení, jednobodové hodnocení nebo hodnocení dle Pelega, ale nejčastěji se k hodnocení používá trojexponenciální rovnice. [64]

Test stresové relaxace je možné ve farmacii využít např. na hodnocení deformace a viskoelastických vlastností pomocných látek, hodnocení směsí nebo zkoumání vlivu velikosti částic nebo přítomnosti kluzné látky na relaxaci tablet. [65],[66],[67]

Test elastické relaxace

Po ukončení působení lisovací síly na tabletu dochází ke změně její výšky, průměru a tím i objemu nebo pórovitosti. Proto je základním cílem testu elastické relaxace zaznamenat a vyhodnotit změnu těchto parametrů. S ději, které probíhají v tabletě po odlehčení, úzce souvisí vzájemné působení částic. Částice se mohou navzájem ovlivňovat různým způsobem. Např. elasticky deformované částice mohou ovlivňovat elasticky nedeformované částice, částice plasticky deformované se mohou ovlivňovat navzájem. Po snížení lisovacího tlaku mají elasticky deformované částice v tabletovině snahu relaxovat do své počáteční velikosti a zaplňovat volné prostory v tabletě, čímž může docházet k přerušení již vzniklých vazeb mezi částicemi a změně rozměrů tablety. [62],[68]

Elastickou relaxaci lze počítat několika způsoby:

Výpočet elastické relaxace z výšky

Výpočet elastické relaxace z výšky neboli axiální metoda výpočtu je jednou z nejvíce používaných metod. Pro hodnocení bývají měřeny výšky v různém stádiu lisování nebo relaxace tablety [69]:

- měření při maximální síle lisování,
- měření těsně před vyjmutím z matrice,
- měření ihned po vyjmutí z matrice,
- měření během předem stanoveného časového intervalu po vylisování (nejčastěji po 24 hodinách). [70]

Vzorec pro výpočet axiální relaxace je následující:

$$ER = \frac{H_y - H_x}{H_x} \cdot 100 \quad (1.7)$$

kde: ER je elastická relaxace [%],
 H_y je výška tablety na konci měření [mm],
 H_x je výška tablety na začátku měření [mm],

Dosazená hodnota do vzorce jako H_x může být jakákoliv z uvedených možností, nejčastěji se však používá hodnota výšky při maximální síle. Při tom platí, že místo H_y může být uváděná jakákoliv výška vyjma hodnoty H_x v závislosti na tom, v jakém stádiu chceme elastickou relaxaci hodnotit. Tato metoda výpočtu zohledňuje ale pouze výšku tablety a nebere v úvahu změny průměru po vyjmutí z matrice. [71]

Výpočet elastické relaxace z průměru

Výpočet ER z průměru je velice podobný předchozí metodě. Analogicky by se i uplatňovala pravidla dosazování do vzorce. Tomuto výpočtu se také říká radiální elastická relaxace.

Vzorec pro výpočet elastické relaxace je analogický:

$$ER = \frac{D_y - D_x}{D_x} \cdot 100 \quad (1.8)$$

kde: ER je elastická relaxace [%],
 D_y je průměr tablety na konci měření [mm],
 D_x je průměr tablety na začátku měření [mm].

Tato metoda zohledňuje naopak pouze průměr tablety. Průměr tablety v matrici je pak dán průměrem samotné matrice. Po vysunutí pak může docházet k jeho změně. Tato metoda je tedy vhodná pouze pokud hodnotíme relaxaci tablety po vysunutí z matrice. [72]

Výpočet elastické relaxace z pórovitosti tablet

Po vylisování tablet dochází ke zvýšení výšky a objemu, důvodem je uvolnění nahromaděné elastické energie během lisovacího procesu. Při elastickém „zotavování“ dochází k přerušení vazeb mezi částicemi vzniklých během fáze stlačování, výsledkem je navýšení pórovitosti. Právě pomocí nárůstu pórovitosti se dá vypočítat elastická relaxace tablet. [73]

$$\Delta\varepsilon = \varepsilon - \varepsilon_{min} \quad (1.9)$$

kde: $\Delta\varepsilon$ je změna pórovitosti [bezr.],
 ε je pórovitost tablety po relaxaci [bezr.],
 ε_{min} je minimální dosažitelná pórovitost při stlačení [bezr.].

Dle Van der Voort Maarschalka a kol. (1996) [63] relaxaci tablety ovlivňují dva děje: nárůst pórovitosti tablety a pokles hustoty tabletoviny. B. van Veena a kol. ve své práci hodnotili relaxaci tablet obsahujících předbobtnalý škrob a chlorid sodný. Při vyhodnocování tohoto experimentu byla použita rovnice 1.9. Tablety se lisovaly různými lisovacími tlaky. Zjistilo se, že čím větší podíl předbobtnalého škrobu tableta obsahuje, tím větší je nárůst pórovitosti. Zároveň platí, že nárůst pórovitosti daných směsí nesouvisí s použitým lisovacím tlakem, ale s konkrétním množstvím chloridu sodného a předbobtnalého škrobu. Pórovitost tablet vylisovaných pouze z jedné složky (chlorid sodný nebo škrob) je výrazně menší než u ostatních výlisků. Autoři také upozorňují na vznik interpartikulárních vazeb, které ovlivňují závislost mezi zvyšující se pórovitostí a vzrůstajícím množstvím škrobu. Kvůli těmto vazbám závislost není lineární. [73], [74]

Vzorec pro výpočet volumetrické (objemové) elastické relaxace

Tato metoda výpočtu bere v úvahu změnu výšky, a zároveň i změnu průměru vylisované tablety. Tím pádem je tento způsob obsáhlejší a přesnější. Objemová elastická relaxace se počítá podle rovnice. [75]

$$ER = \frac{D_y^2 \cdot H_y - D_x^2 \cdot H_x}{D_x^2 \cdot H_x} \cdot 100 \quad (1.10)$$

kde: ER je elastická relaxace [%],

D_y je průměr tablety na konci měření [mm],

D_x je průměr tablety na začátku měření [mm],

H_y je výška tablety na konci měření [mm],

H_x je výška tablety na začátku měření [mm].

1.4 Metody testování tablet, jejich vlastnosti a vliv kluzné látky

Testování tablet se provádí s cílem zjistit, zda tablety splňují konkrétní specifikace a požadavky předepsaných norem Českého lékopisu. Veškeré testovací postupy jsou důkladně popsány v aktuálním lékopise v podobě lékopisných zkoušek.

Testování tablet se dá rozdělit do následujících kategorií:

1. Ověření povahy aktivní složky a produktu (stejnomořnost, oděr, nečistoty, pevnost, rozpad atd).
2. Zjištění biodostupnosti léčivé látky u lidí, případně u zvířat (*in vitro*, *in vivo*).
3. Hodnocení stability léčiva (např. podmínky skladování – ovlivnění teplotou, vlhkostí, světlem atd). [76]

1.4.1 Pevnost tablet

Vyrobené tablety musí být odolné vůči mechanickému namáhání při výrobě, balení nebo přepravě, a proto by měly mít určitou mechanickou pevnost. Zkouška pevnosti tablet je popsána v Českém lékopise a jejím cílem je zjistit velikost síly potřebné k rozdrčení tablety. Lékopis nestanovuje limity destrukční síly, tyto informace se nachází v zadávací dokumentaci tablet. [1],[34] Pokud probíhá vývoj nového produktu může se zjišťovat tzv. pevnost tablet v tahu neboli radiální pevnost. Tato charakteristika není předepsaná lékopisem. Vypočítává se následovně: [77]

$$RP = \frac{2 \cdot DS}{\pi \cdot d \cdot h} \quad (1.11)$$

kde: RP je radiální pevnost [MPa],

DS je drtící síla [N],

d je průměr tablety [mm],

h je výška tablety [mm].

Pevnost tablet mohou ovlivňovat různé faktory. Jedním z nich jsou kluzné látky, které se přidávají pro snížení třecí síly mezi stěnou matrice a povrchem tablety, pro zlepšení sypných vlastností nebo k zamezení přilepování tablet ke stěnám matrice a lisovacím trnům. Po přidání kluzné látky do tabletoviny dochází ke vzniku vrstvy, která omezuje vznik vazeb mezi částicemi prášku. A tak dochází ke snížené pevnosti

vylišovaných tablet. K podobnému závěru přišli ve své studii J. Mosig, a P. Kleinebudde [78], která se zabývala stanovením optimálního množství stearanu hořečnatého potřebného k pokrytí specifických vnějších povrchů různých materiálů. Ve studii se použilo pět různých materiálů: dva typy mikrokystalické celulózy, prášková celulóza, uhličitán vápenatý a laktóza. Stanovovalo se množství kluzné látky pro granulát a pro práškový materiál. Přidané množství stearanu hořečnatého bylo úměrné vnějšímu specifickému povrchu daného materiálu. Proto byl ke granulátu dodán mnohem nižší obsah lubrikantu než k prášku. Výsledkem byl pokles pevnosti vylišovaných tablet z mikrokystalické a práškové celulózy kvůli vysokému množství kluzné látky. Došlo se také k závěru, že specifický povrch není rozhodující pro množství přidaného lubrikantu a lubrikace úměrná specifickému povrchu má za následek přemazání prášku. Vlivem kluzných látek na pevnost tablet se zabývali také J. Kushner a F. Moore. [79] Ve své studii potvrdili negativní vliv MgSt na pevnost tablet, konkrétně již 0,33% množství této kluzné látky znatelně snižuje pevnost vylišovaných tablet. [80]

1.4.2 Rozpad tablet

Zkouška rozpadavosti slouží ke stanovení rychlosti rozpadu tablety na jemné částice v předem daných podmínkách. Určuje, jak rychle je léčivo dostupné pro další rozpuštění nebo vstřebávání v organismu. Tato metoda je rovněž popsána v Českém lékopise. Přístroj na stanovení dezintegrace se skládá z košíčku se základnou, z kovového síta a z vodní lázně. Medium, ve kterém dochází k rozpadu, je vytemperováno na teplotu $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Jako medium je možné použít např. čistou vodu, 0,1 M kyselinu chlorovodíkovou a fosfátový pufr. Doba rozpadu jednotlivé tablety se zaznamenává a měla by splňovat lékopisné požadavky. Pro neobalené tablety je to 15 minut. [1],[81]

Rozpad tablety je součástí prvního kroku procesu biologické dostupnosti. Pokud síla uvnitř tablety převyší součet kohezních sil (Van der Waalsovy můstky, vodíkové můstky nebo elektrostatické síly), dojde k rozpadu tablety. Přidáním kluzných látek se může negativně ovlivnit doba rozpadu, záleží také na povaze použitého lubrikantu. [82] Dvě studie nezávisle na sobě došly k závěru, že čím je větší velikost částic prášku a delší doba mísení, tím je důkladnější rozprostření filmu kluzné látky na

povrchu částic, ve výsledku dochází ke zpomalování rozpadu. Také záleží na polaritě kluzné látky. Hydrofobní látky výrazně zhoršují rozpad tablety. Toto je způsobeno velkým povrchem lubrikantu, který společně s hydrofobicitou zabráňují pronikání vody mezi částice a tímto prodlužují dobu rozpadu tablet. Předchozí tvrzení potvrdila studie D. Desai [83], se zvyšující se koncentrací lubrikantu v tabletách, se doba rozpadu prodlužuje. Stearan hořečnatý vykazuje výrazný negativní vliv na dobu rozpadu, a to hlavně kvůli své hydrofobní povaze. Z formulací obsahujících 2 % lubrikantu MgSt, SA (kyselina stearová) a SSF, má směs se stearylfumarátem sodným nejmenší negativní vliv na rozpad. [84],[85],[86],[87]

1.4.3 Oděr neobalených tablet

Tento test hodnotí odolnost tablet vystavených mechanickému nárazu, při kterém může docházet k poškození povrchu nebo rozbití tablety. Ke stanovení se používá buben s hladkým povrchem a přepážkou, který je připevněn na horizontální osu. Dle Českého lékopisu je vyhovující snížení celkové hmotností do 1 %. Žádná tableta se nesmí rozlomit nebo prasknout. [1]

Kluzné látky mají negativní vliv na oděr tablet. Vlivem kluzných látek na vlastnosti tablet, jako je snížená mechanická pevnost, zpomalený rozpad tablet a další se zabývali S. Paul a Ch. C. Sun [44]. Ve své práci srovnávali tři komerčně dostupné lubrikanty: stearan hořečnatý, stearylfumarát sodný a kyselinu stearovou. Jako plnivo byla použita mikrokrytalická celulóza a křehký monohydrát laktózy v poměru 2:1 nebo 1:3. Mimo jiné bylo zjištěno, že vliv lubrikantu na pevnost negativně ovlivňuje i oděr tablety. U poměru s vyšším množstvím MCC byl zjištěn nižší oděr než u formulace s převažující monohydrátem laktózy. Směsi 1:3 s větším obsahem monohydrátu laktózy měly velmi podobné výsledky měření pro různé kluzné látky, zatímco u směsí s vyšším obsahem MCC byl vliv lubrikantů různý. Při nižším lisovacím tlaku, kde je pórovitost vysoká a pevnost v tahu nízká, výběr lubrikantu významně ovlivňuje oděr tablet. Kluznou látkou, která má nejnižší nežádoucí účinek na oděr je SSF. Pokud se použije směs lubrikantů (např. mastek a MgSt) může docházet k eliminaci negativních účinků na vlastnosti tablet. V případě mastku a MgSt tato kombinace zvyšuje pevnost tablety, oproti tomu, když se použije samotný MgSt. Pevnost tablet úzce souvisí s oděrem, pokud se pevnost snižuje, procento oděru naopak roste. [83],[88],[89]

1.4.4 Héliová pyknometrie

Heliová pyknometrie je rozšířená metoda pro měření pravé hustoty prášku, využívá se především u látek, které nedosahují nulové pórovitosti ani při vysokých tlacích. Hlavními přednostmi tohoto způsobu měření je relativní jednoduchost v provedení, měření za okolní teploty a také to, že tato zkouška je nedestruktivní. [1] Při této metodě je důležité, který plyn se zvolí, protože průnik plynu závisí na velikosti pórů. Nejčastěji se používá helium kvůli své schopnosti pronikat i do těch nejmenších pórů. Celý proces spočívá ve měření objemu vzorku při sledování změny tlaku, když helium přechází do komory o známém objemu. Použití heliové pyknometrie není optimální pro materiály obsahující těkavé složky. Výpočet pyknometrické hustoty znázorňuje objem, který zaujímá prášek o známé hmotnosti. Tento objem odpovídá objemu plynu, který se nahradil práškem. Při měření pravé hustoty se počítá s objemem zaujímaným uzavřenými póry, ale nezahrnuje se objem otevřených pórů. Je to velice důležitý parametr, který charakterizuje vlastnosti materiálu, používá se k výpočtu pórovitosti tablet, granulí a jiných pevných vzorků. [90]

S hustotou souvisí také vnitřní pórovitost, která se stanovuje u tablet, granulí a pelet. Vzorec na výpočet interpartikulární pórovitosti:

$$\text{interpartikulární pórovitost} = \left(1 - \frac{\rho_{1250}}{\rho_{pykn.}}\right) \times 100 \quad [\%] \quad (1.12)$$

kde: ρ_{1250} je setřesná hustota po 1250 sklepnutích [g/cm^3],
 $\rho_{pykn.}$ je pyknometrická hustota [g/cm^3].

Vztah závislosti mechanických vlastností (pevnost a modul pružnosti) a pórovitosti je exponenciální. Zvýšení pórovitosti má za následek nižší pevnost tablety v tahu. Zároveň s rostoucí pórovitostí dochází k rychlejšímu rozpadu tablety. Pórovitost klesá s rostoucím lisovacím tlakem. [45],[91],[92],[93]

2 PRAKTICKÁ ČÁST

2.1 Použité suroviny

Mikrokrystalická celulóza (MCC)

Komerční název: Avicel® PH 102, MCC 102

Výrobce: Mingtai Chemical Co. Ltd. (Ph.Eur.)

Laktóza monohdrát (LAC)

Komerční název: Lactochem®

Výrobce: DFE Pharma, Německo

Stearyl fumarát sodný (SSF)

Výrobce: Saneca Pharmaceuticals a.s.

2.2 Použité přístroje

Analytické váhy AND HR-120

Výrobce: A&D Company, Limited, Japonsko

Váživost: 10 mg – 120 g

Přesnost: 0,1 mg

Využití: navažování jednotlivých dávek.

Mísící zařízení Turbula

Výrobce: Maschinenfabrik, Švýcarsko

Charakteristika a využití: zařízení slouží k mísení sypkých surovin pro vytvoření homogenní směsi, maximální objem je 2 litry.

Trhací lis Zwick/Roell T1-FRO 50

Výrobce: Zwick GmbH & Co. KG, Německo

Charakteristika a využití: lis se skládá ze dvou částí – dolní stacionární a horní pohyblivé. Mezi tyto čelisti se vkládá matrice, která má horní a dolní lisovací trny a slouží k lisování tablet. Lis je propojen s počítačovým systémem testXpert III, díky kterému je možné nastavit a zaznamenat potřebné parametry lisování.

Přístroj na měření pevnosti tablet Schleuniger 8M Tablet hardness tester

Výrobce: Dr. Scheuniger Pharmatron AG, Thun, Švýcarsko

Charakteristika a využití: zařízení se skládá z kovových čelistí – pohyblivé a stacionární, tableta se vkládá mezi tyto čelisti. Využívá se pro měření drtící síly, průměru a výšky tablet.

Friabilátor Sotax FT2

Výrobce: Sotax AG, Švýcarsko

Charakteristika a využití: hodnocení probíhá v bubínku s přepážkou. Stanovuje se odolnost tablet vůči mechanickému namáhání.

Přístroj pro hodnocení doby rozpadu tablet

Výrobce: Erweka GmbH, Německo

Charakteristika a využití: přístroj se skládá z vodní lázně a košíčku s šesti rourkami. Při měření dochází k vertikálnímu pohybu košíčku v médiu. Slouží ke změření doby rozpadu tablet.

Heliový pyknometr AccuPyc II 1340

Výrobce: Micromeritics®, USA

Charakteristika a využití: zařízení se skládá ze samotného pyknometru a nádoby s hnacím plynem, pro měření je potřeba vložit tablety nebo prášek do zkušební cely, do které je přiváděn plyn. Výsledkem měření je pravá hustota materiálu.

Mikroskop Olympus BX 51

Výrobce: Olympus Soft Imaging Solutions GmbH, Německo

Charakteristika a využití: mikroskop je propojený s počítačem pro pozorování tvaru a povrchu zkoumaných částic. U každé zkoumané látky se pořídily fotografie.

2.3 Postup práce

Praktická část této diplomové práce byla rozdělena do několika dílčích kroků. Prvním krokem byla příprava jednotlivých práškových směsí s rozdílným obsahem kluzné látky, ze kterých byly následně vylisovány tablety. Energetický profil lisovacího procesu včetně výšek h_d , h_{max} a h_0 byl zaznamenán a vyhodnocen počítačovým programem. Následně byly u vylisovaných tablet provedeny tyto zkoušky: pevnost, oděr, doba rozpadu a heliová pyknometrie. Ze získaných výsledků byly dále vypočítány hodnoty radiální pevnosti, radiální relaxace, objemové relaxace a pórovitosti tablet.

2.3.1 Příprava tabletovin

Příprava tabletovin probíhala za pomoci studenta doktorského programu Sébastiena Bailey. Prvním krokem bylo smíchání dvou plniv mikrokrystalické celulózy (MCC) a laktózy (LAC) v poměru 1:1. Struktury čistých látek pod mikroskopem jsou zobrazeny na obr. 9 a na obr. 10. Jejich směs 1:1 je na obr. 11.

Poté byly pomocí techniky „sendvičování“ připraveny jednotlivé směsi s obsahem 0,5 %, 1 %, 1,5 % a 2 % kluzné látky. Jako kluzná látka byl použit stearyl fumarát sodný (SSF), jehož struktura je na obr. 14. Pro srovnání jsou na obr. 12 a 13 zobrazeny směsi s obsahem 0,5 % a 2 % SSF (nejnižší a nejvyšší použitá koncentrace SSF).

K přípravě těchto směsí bylo použito mísící zařízení Turbula 3D. Míchání probíhalo 7 minut při frekvenci 34 otáček/min. Každá z jednotlivých směsí byla připravena v celkovém množství 300 g.

2.3.2 Lisování tablet

Pro přípravu tablet se postupně na kartu navázily jednotlivé vzorky tabletovin o hmotnosti $0,500 \text{ g} \pm 0,001 \text{ g}$. Pomocí špíčky byly vzorky kvantitativně přeneseny do kovové matrice o průměru 13 mm. Před přesypáním navážky byl do spodní části matrice nasazen a zajištěn dolní trn, poté byl umístěn horní lisovací trn, matrice s tabletovinou se nesklepávala. Celá matrice se následně vložila na stacionární čelist lisovacího zařízení.

Před začátkem samotného lisování byly v programu TestXpert III nastaveny vstupní parametry lisování. Rychlost lisovacího procesu byla u všech vzorků

40 mm/min, předzatížení se nastavilo na 2 N. Všechny 4 směsi byly postupně lisovány při lisovací síle 5 kN, 7 kN a 10 kN (viz Tab. 1). Z každé formulace bylo připraveno 30 tablet o průměru 13 mm. U prvních 10 tablet, kde byla hodnocena síla potřebná k vysunutí tablety z matrice, přístroj také zaznamenal hodnotu EF (N). Při tomto hodnocení se po dokončení fáze stlačování z matrice vytáhnul dolní zajišťovací trn a poté bylo spuštěno měření vysouvací síly. K vyhodnocení tohoto procesu byl opět použit počítačový program TestExpert III.

Po ukončení lisování byla matrice vyjmuta z lisu a následně došlo k opatrnému vytlačení vylisované tablety. Poté se matrice důkladně umyla lihem, opláchla se vodou a vysušila se vysokotlakou pistolí, před začátkem dalšího lisování byla očištěna gázou.

Tabulka 1: Složení směsí a použité lisovací síly

Plnivo	Obsah SSF [%]	Lisovací síla [kN]
MCC/LAC 1:1	0,5	5
		7
		10
	1	5
		7
		10
	1,5	5
		7
		10
	2	5
		7
		10

2.3.3 Hodnocení lisovacího procesu pomocí energií lisování

Pomocí počítačového programu byl zaznamenán energetický profil lisovacího procesu a pomocí záznamu síla-dráha byly vyčísleny jednotlivé parametry popisující lisování:

- E_1 – energie předlisování [Nm],
- E_2 – energie plastické deformace [Nm],
- E_3 – energie elastické deformace [Nm],
- E_{lis} – energie spotřebovaná lisovaným materiálem při procesu komprese, součet energie plastické a elastické deformace (E_2+E_3) [Nm],

- E_{\max} – celková energie lisovacího procesu; součet energií ($E_1 + E_2 + E_3$) [Nm],
- Pl – plasticita, počítá se dle vzorce:

$$Pl = \frac{E_2}{E_2 + E_3} \times 100 [\%] \quad (2.1)$$

- h_0 – výška tablety po ukončení lisování (po odlehčení) [mm],
- h_{\max} – výška tablety při působení maximální lisovací síly [mm],
- h_d – počáteční výška prášku v matrici [mm].

Hodnocení axiální relaxace tablet

Pro zjištění viskoelastických vlastností vylisovaných tablet ihned po odlehčení v matrici byl použit test axiální elastické relaxace, při kterém se hodnotí procentuální nárůst výšky tablety po odlehčení. Elastická axiální relaxace byla počítána z výšky tablety pomocí vzorce:

$$ER_a = \frac{h_0 - h_{\max}}{h_{\max}} \times 100 [\%] \quad (2.2)$$

Hodnoty h_0 a h_{\max} byly zjištěny ze záznamu lisování.

Hodnocení objemové relaxace tablet

Dále byla hodnocena objemová elastická relaxace 24 hodin po vysunutí z matrice.

$$ER_v = \frac{(d_{24}^2 \times h_{24}) - (d_{\max}^2 \times h_{\max})}{d_{\max}^2 \times h_{\max}} \times 100 [\%] \quad (2.3)$$

Do tohoto vzorce byla dosazena hodnota d_{24} , což je průměr tablety po 24 hod po vytlačování, d_{\max} je průměr tablety během maximální síly stlačování, h_{24} je výška tablety po 24 hod po vytlačování a h_{\max} je výška tablety během maximální síly stlačování. Výšky a průměry d_{24} a h_{24} použité ve výpočtu byly získány během měření pevnosti tablet.

2.3.4 Měření destrukční síly a výpočet radiální pevnosti tablet

Měření destrukční síly probíhalo na Schleunigerově přístroji. Zařízení mělo dvě kovové čelisti, jedna z nich byla pohyblivá, druhá byla stacionární. Mezi tyto čelisti se vložila tableta, následovalo rozdrčení a vyhodnocení destrukční síly, která byla vždy uvedena v jednotkách newton (N). Bylo hodnoceno vždy 5 tablet od každé směsi a lisovací síly. Přístroj změřil nejprve výšku tablety, poté průměr a následně byla změřena destrukční síla tablety. Rozdrčená tableta byla pomocí štětečku odstraněna do odpadní nádoby. Síla potřebná k rozdrčení tablety a získané rozměry byly využity k výpočtu pevnosti tablety v tahu podle rovnice:

$$RP = \frac{2 \cdot DS}{\pi \cdot d_{24} \cdot h_{24}} \quad (2.4)$$

kde: RP je radiální pevnost [MPa],

DS je drtící síla [N],

d_{24} je průměr tablety [mm],

h_{24} je výška tablety [mm].

2.3.5 Měření oděru tablet

K hodnocení oděru byl použit Friabilátor Sotax FT2. Dovnitř plastového bubínku se odvážilo množství celých tablet odpovídajících co nejpřesněji 6,5 g, v daném případě bylo použito vždy 14 tablet od každé směsi a lisovací síly. Tablety byly předem oprášené a zaznamenala se jejich přesná hmotnost. Tablety byly vloženy do bubnu, na přístroji byla nastavena výchozí hmotnost tablet a bylo spuštěno otáčení po dobu 4 minut rychlostí 25 ot/min. Po ukončení měření byly tablety vyjmuty, oprášené štětečkem a následně opět zváženy. Hmotnost tablet po měření byla zadána do programu na přístroji. Program vypočítal oděr neobalených tablet, a to konkrétně procentuální úbytek hmotnosti.

2.3.6 Měření doby rozpadu tablet

Pro měření doby rozpadu tablet bylo zapotřebí vždy 6 tablet z každé směsi a lisovací síly. Do velké kádinky byla přidána destilovaná voda, dle lékopisu bylo médium vytemperováno na $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Poté byly zkoušené tablety vloženy do košíčku, který byl připevněn na přístroj a následně bylo spuštěno měření. Tato sestava se začala vertikálně pohybovat konstantní rychlostí. Zaznamenal se čas rozpadu jednotlivých tablet, zkouška byla ukončena po rozpadu poslední tablety. Před začátkem dalšího měření bylo médium v kádince vyměněno a opět vytemperováno na lékopisnou teplotu.

2.3.7 Hélioová pyknometrie a pórovitost tablet

Ke zjištění pravé hustoty tablet byl použit pyknometr AccuPyc II. Před zahájením měření byla provedena kalibrace přístroje, která je důležitá pro přesnost experimentu. Kalibrace probíhala následovně: do měřicí komory nejprve byla vložena prázdná zkušební nádobka (cela) s fritou (uzávěrem), poté byl spuštěn proplach zařízení. Dalším krokem bylo vložení kalibrační kuličky do měřicí cely a spuštění kalibrace. Po kalibraci se přistoupilo k vlastnímu měření. Prázdná cela byla vytárována na analytických váhách a následně do ní bylo opatrně vloženo 9 tablet, zjištěná hmotnost byla zaznamenána. Dále byla zkušební nádobka uzavřena fritou a byla vložena do přístroje, poté se zadala hmotnost testovaného vzorku a spustila se analýza. Výsledkem měření jednoho vzorku bylo 5 hodnot hustoty vyjádřených v g/cm^3 . Před dalším měřením byla nádobka pokaždé důkladně očištěna.

Zjištěná pravá hustota byla následně použita k výpočtu pórovitosti vylisovaných tablet. Byly vypočítány tři typy pórovitostí: ε_{\max} – pórovitost při maximální lisovací síle, ε_0 – pórovitost při odlehčení, ε_{24} – pórovitost po 24 hod. Pro tyto výpočty byly použity následující vzorce:

$$\varepsilon_{\max} = 1 - \frac{m}{V_{\max} \cdot d_{\text{pyc}}} \quad (2.5)$$

$$\varepsilon_0 = 1 - \frac{m}{V_0 \cdot d_{\text{pyc}}} \quad (2.6)$$

$$\varepsilon_{24} = 1 - \frac{m}{V_{24} \cdot d_{\text{pyc}}} \quad (2.7)$$

V_{max} – objem tablety v matrici při maximální lisovací síle [cm^3],

V_0 – objem tablety v matrici při odlehčení [cm^3],

V_{24} – objem tablety po 24 hod po vyjmutí z matrice [cm^3],

d_{pyc} – pyknometrická (pravá) hustota [g/cm^3],

m – hmotnost vzorku [g].

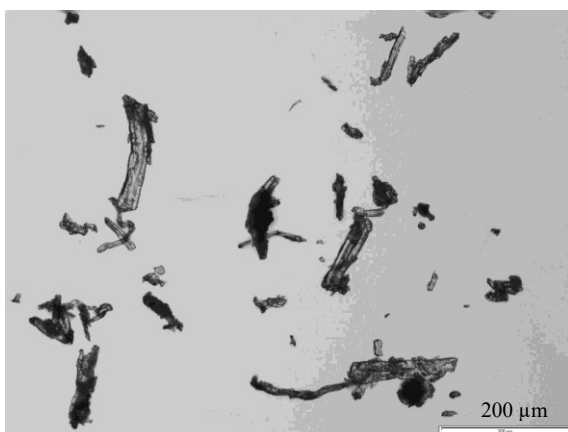
Pro výpočet V_{max} , V_0 a V_{24} byly použity hodnoty h_{max} , h_0 , h_{24} a D_{24} . Poloměr tablet byl pro výpočet V_{max} a V_0 vypočítán z průměru matrice a pro V_{24} z průměru tablety změřeného během hodnocení drtící síly.

Pro statistické hodnocení byl použit t-test na hladině významnosti 0,05.

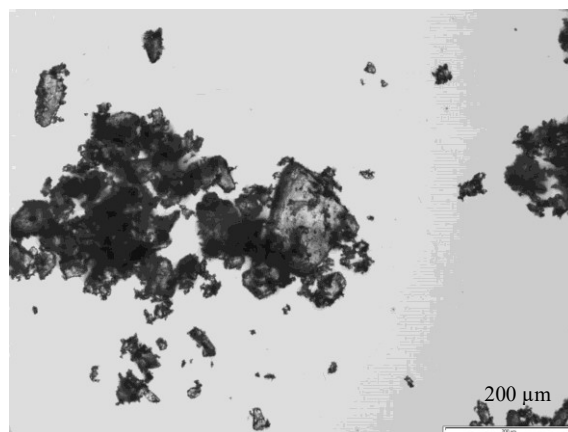
3 DISKUZE A VÝSLEDKY

3.1 Mikroskopické hodnocení

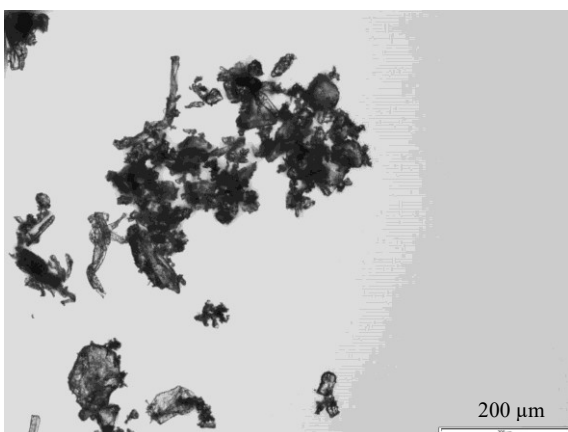
Snímky byly pořízeny pomocí mikroskopu Olympus BX 51 pro ilustraci vzhledu a velikosti jednotlivých surovin a směsí. Na obr. 9 je znázorněna mikrokrytalická celulóza, která má tyčkovitou strukturu a protáhlé krystaly. Na obr. 10 je plnivo laktóza, která má oproti MCC zaoblenější a menší krystaly. Směs MCC a LAC v poměru 1:1 je na obr. 11, kde lze pozorovat jak tyčinkovité částice MCC, tak krystaly LAC.



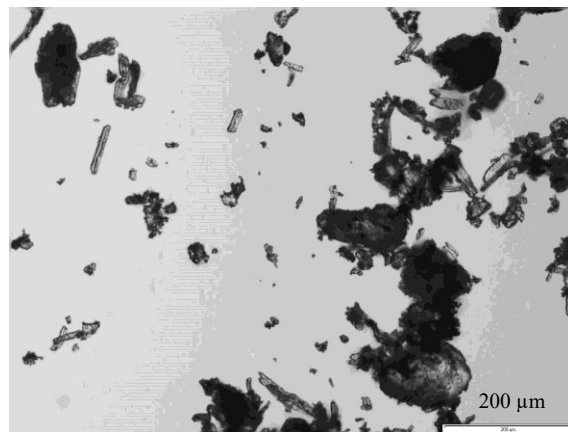
Obr. 9: Částice MCC, zvětšení 10x



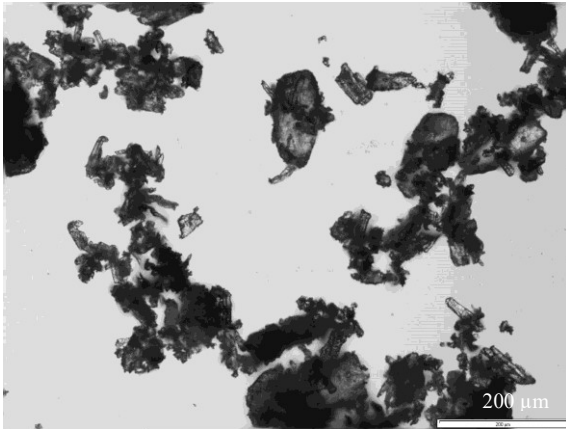
Obr. 10: Částice LAC, zvětšení 10x



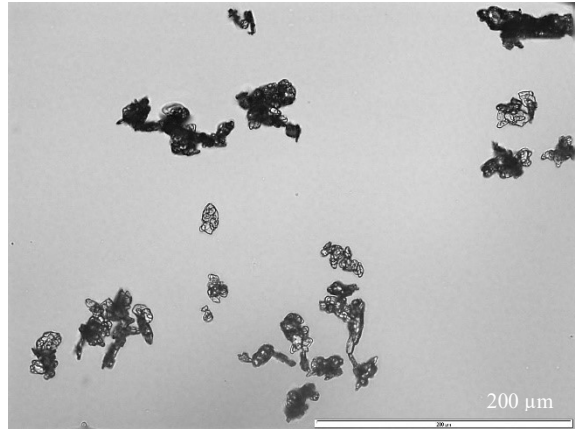
Obr. 11: Částice MCC + LAC 1:1,
zvětšení 10x



Obr. 12: Částice MCC + LAC 1:1
s 0,5 % SSF, zvětšení 10x



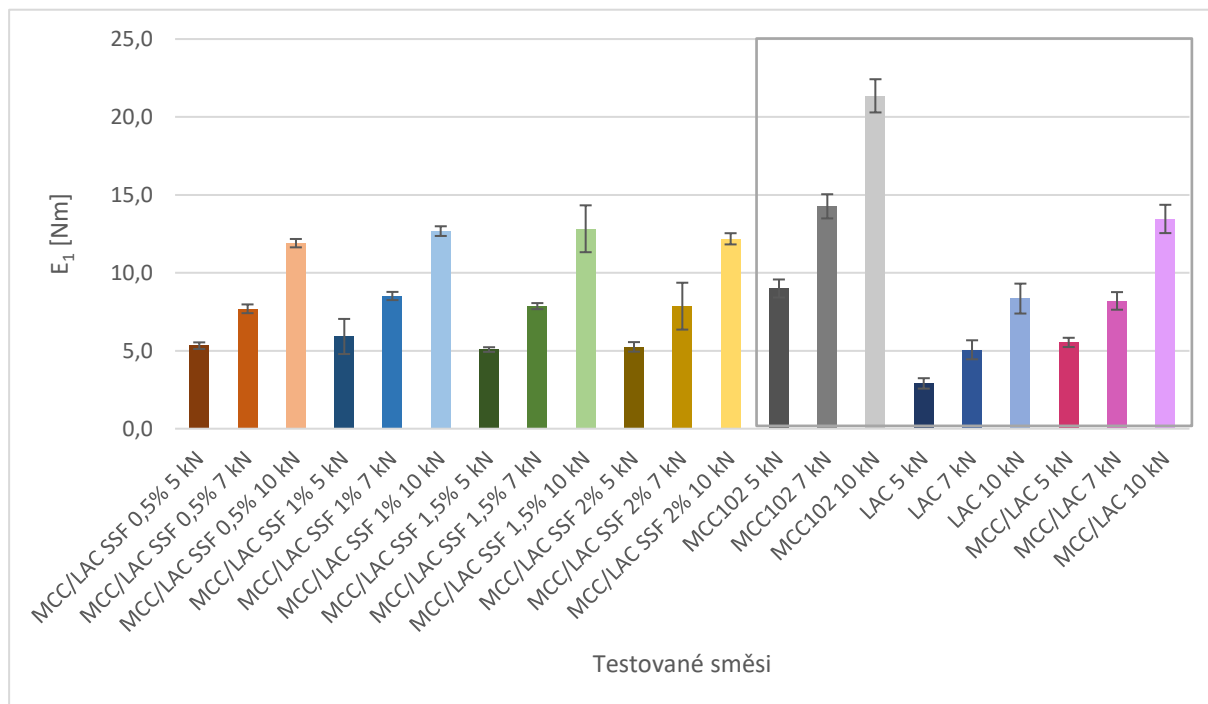
Obr. 13: Částice MCC + LAC 1:1 s 2 %
SSF, zvětšení 10x



Obr. 14: Částice SSF, zvětšení 10x

Na obr. 12 a 13 jsou směsi MCC a LAC s různým množstvím SSF. Je vidět, že MCC i LAC jsou obaleny malými částicemi SSF. Na rozdíl od 0,5 % koncentrace SSF lze předpokládat, že při 2 % koncentraci SSF jsou obaleny téměř všechny částice MCC a LAC. Vzhledem k malé velikosti částic SSF (Obr. 14) ale nejde zcela přesně rozlišit, zda se jedná o částice kluzné látky nebo menší fragmenty nebo částice LAC.

3.2 Vyhodnocení lisovacího procesu pomocí energií lisování



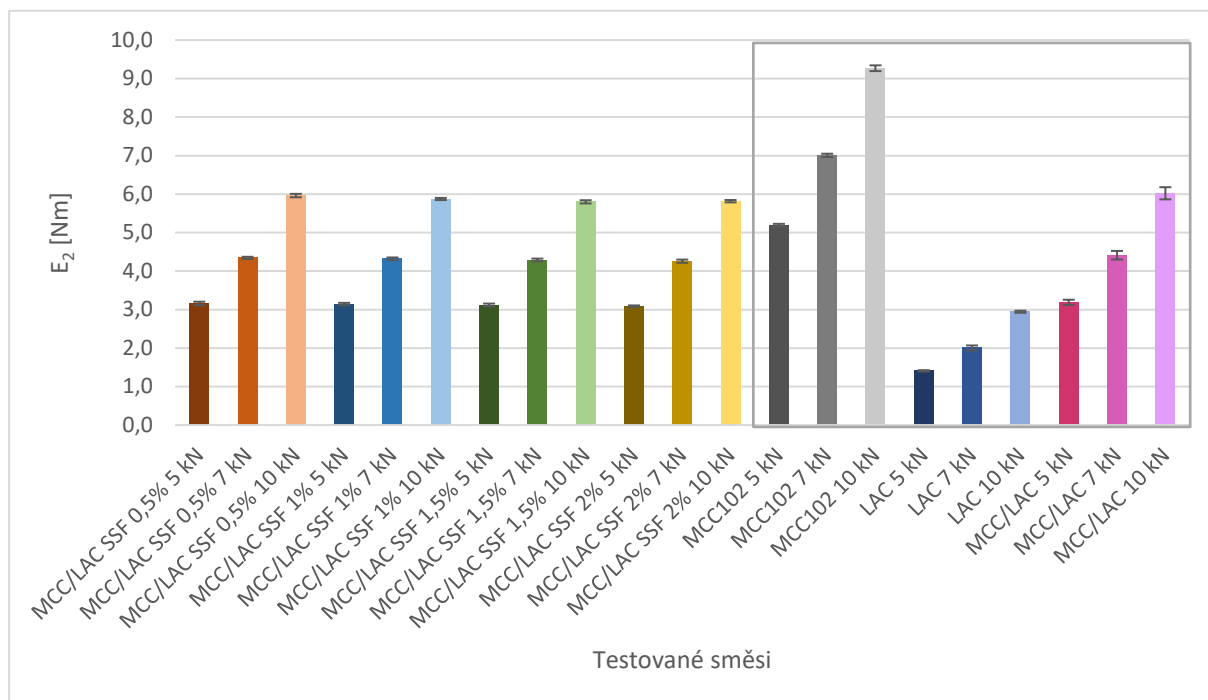
Graf 1: Energie předlisování E_1 – výsledky pro MCC102, LAC a MCC/LAC (v rámečku) převzaty z výzkumu S. Bailey, 2022

Během první fáze lisování se sleduje parametr E_1 označující energii předlisování. Odpovídá spotřebované energii na tření mezi částicemi samotnými a mezi částicemi a stěnami matrice. Tato energie může být ovlivněna např. tvarem nebo velikostí částic a také přítomností kluzné látky ve směsi. Energie E_1 se ve všech případech zvyšuje s rostoucí lisovací silou. Nejnížší hodnoty byly zjištěny pro laktózu. Laktóza má v porovnání s MCC malé krystalické částice (viz Obr. 10, tab. 2), které jsou schopny vyplnit prostory, a přeuspořádání částic v první fázi lisování, tak pravděpodobně vyžaduje kratší dobu a méně energie. Naopak nejvyšší hodnoty byly zjištěny pro MCC, která má částice větší a nepravidelné (ve tvaru tyčinek, viz Obr. 9, tab. 2). Ty při nasypání prášku do matrice vytváří strukturu s větším množstvím mezičásticových prostor, které se během předlisování vyplňují, a tím tento proces spotřebuje také více energie. Směs MCC/LAC má hodnoty E_1 mezi MCC a LAC. Menší částice LAC ve směsi ulpívají na povrchu částic MCC nebo tvoří shluky (obr.11) a pravděpodobně vyplní částečně prostory mezi částicemi MCC a tím se sníží energie v porovnání s MCC, zároveň ale v prášku zůstane větší množství prázdných prostor než u LAC, a to může být důvod zvýšení energie oproti LAC. Po přidání SSF ke směsi MCC/LAC

došlo jen k velmi malému ovlivnění energie E_1 v porovnání se směsí bez kluzné látky. Nejnižší hodnoty byly v porovnání se samotnou směsí zjištěny u koncentrace 0,5 % SSF (s výjimkou lisovací síly 5 kN, kde byla hodnota nejnižší u koncentrace 1,5 %). Výrazný vliv nebyl zaznamenán ani mezi jednotlivými koncentracemi kluzné látky. SSF má z použitých materiálů nejmenší velikost částic (tab. 2), které jsou nejspíše na povrchu částic MCC a LAC. Dle pořízených mikroskopických snímků (obr. 12 a 13) však nelze přesně určit, zda se jedná o částice SSF nebo menší částice LAC. Dalo by se tak očekávat snížení E_1 , protože kluzná látka by měla snížit tření mezi částicemi a stěnami matrice. [94],[95] Tento jev se však v našem případě nepotvrdil. Byl také prokázán vliv SSF na konsolidační a tokové vlastnosti (ty mohou souviset také s přeuspořádáváním částic), u kterých došlo po přidání SSF ke zlepšení. [96] Byla zde ale použita jiná plniva a jejich kombinace, což může mít na výsledek a případnou závislost výrazný vliv. [2]

Tabulka 2 Distribuce velikosti částic – výsledky z výzkumu S. Bailey, 2022

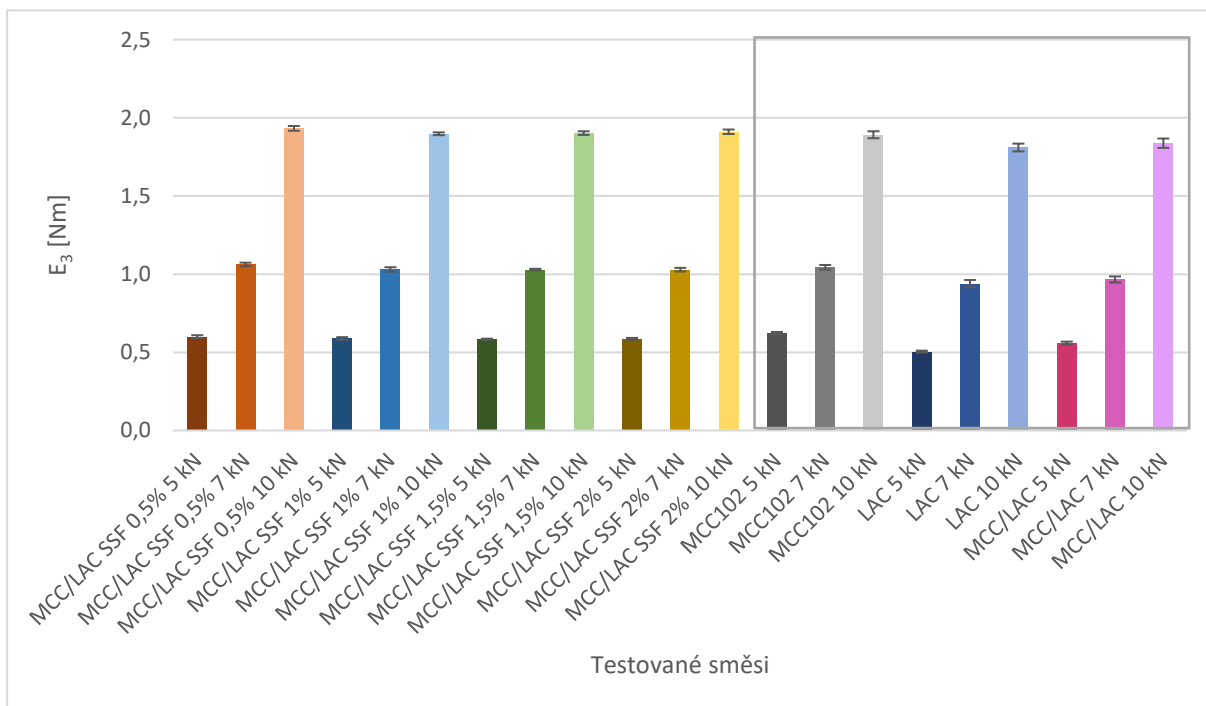
Látka	Rozptyl	X_{10} (μm)	X_{50} (μm)	X_{90} (μm)
MCC102	2,24	23,40	105,00	259,00
LAC	2,79	4,34	34,30	100,00
SSF	2,70	4,26	12,40	37,80



Graf 2: Energie plastické deformace E_2 – výsledky pro MCC102, LAC a MCC/LAC (v rámečku) převzaty z výzkumu S. Bailey, 2022

Druhou fází lisovacího procesu je fáze plastické deformace charakterizovaná energií E_2 . E_2 představuje energii přetrvávající v tabletě i po skončení lisování. Podílí se na vzniku vazeb mezi částicemi a tím např. i na výsledné pevnosti tablet. [97] Vliv na tuto energii mají především viskoelastické vlastnosti materiálu a schopnost jeho deformace a tvorby vazeb mezi částicemi. Přítomnost kluzné látky může vést ke snížení této energie, protože částice kluzné látky na povrchu částic plniva mohou bránit vzniku interakcí. [81] Rozdílné chování pak lze pozorovat u látek křehkých, které během lisování fragmentují (např. LAC), a látek plastických, u kterých dochází k deformaci částic bez fragmentace (např. MCC). Také v tomto případě se energie E_2 zvyšovala s rostoucí lisovací silou. Nejnížší hodnoty pak byly opět zaznamenány u LAC, nejvyšší u MCC a směs MCC/LAC měla hodnoty mezi těmito dvěma materiály. LAC je považována za křehký materiál, který během lisování fragmentuje. Má také menší plasticitu v porovnání s MCC, která je považována za plasticky deformovatelný materiál. [33],[98] Po přidání SSF došlo k velmi mírnému snížení plastické energie v porovnání se samotnou směsí, ale nebyl zjištěn vliv koncentrace kluzné látky na E_2 . [37] Při zvyšující se koncentraci kluzné látky se sice snižuje

hodnota E_2 , ale rozdíly jsou minimální. Mírný vliv by se následně mohl projevit v pevnosti tablet.



Graf 3: Energie elastické deformace E_3 – výsledky pro MCC102, LAC a MCC/LAC (v rámečku) převzaty z výzkumu S. Bailey, 2022

Parametr E_3 odpovídá energii uvolněné z tablety po skončení lisování. Jedná se o energii elastické deformace, která opět souvisí s viskoelastickými vlastnostmi materiálu. Také tato energie může být ovlivněna přidáním kluzné látky do směsi a to tak, že může dojít k jejímu zvýšení kvůli omezení tvorby pevnějších vazeb mezi částicemi. Hodnoty parametru E_3 se zvyšují se vzrůstající lisovací silou a jsou podobné pro všechny použité materiály a směsi. Mírně nižší je elastická energie u samotné LAC a směsi MCC/LAC. To je dáno vlastnostmi LAC, která během lisování fragmentuje a její elasticita je v porovnání s MCC nižší. [99] Elastická energie směsí s kluznými látkami je tak bližší elastické energii MCC. Dle získaných výsledků nemá koncentrace kluzné látky vliv na velikost energie elastické deformace.

Tabulka 3: Energie lisování E_{lis} , E_{max} a plasticita – výsledky pro MCC102, LAC a MCC/LAC (v rámečku) převzaty z výzkumu S. Bailey, 2022

Směs	Obsah KL [%]	Lisovací síla [kN]	E_{lis} [Nm]		E_{max} [Nm]		PI [%]	
			x	s	x	s	x	s
MCC/LAC	0,5	5	3,76	0,05	9,09	0,19	84,02	0,28
		7	5,41	0,03	13,09	0,30	80,34	0,20
		10	7,89	0,05	19,80	0,28	75,52	0,21
	1	5	3,74	0,04	9,69	1,17	84,23	0,22
		7	5,35	0,04	13,89	0,27	80,74	0,26
		10	7,77	0,03	20,45	0,32	75,57	0,14
	1,5	5	3,70	0,04	8,78	0,16	84,24	0,15
		7	5,32	0,03	13,18	0,20	80,65	0,16
		10	7,70	0,04	20,53	1,50	75,30	0,19
	2	5	3,67	0,02	8,92	0,31	84,03	0,15
		7	5,29	0,04	13,15	1,50	80,53	0,19
		10	7,73	0,03	19,91	0,35	75,27	0,17
MCC 102	-	5	5,82	0,03	14,82	0,59	89,27	0,11
	-	7	8,05	0,04	22,32	0,78	87,03	0,20
	-	10	11,16	0,07	32,52	1,09	83,05	0,25
LAC	-	5	1,91	0,01	4,82	0,34	73,62	0,41
	-	7	2,95	0,07	8,01	0,62	68,08	0,74
	-	10	4,75	0,04	13,10	0,97	61,92	0,41
MCC/LAC	-	5	3,75	0,07	9,28	0,34	85,08	0,31
	-	7	5,38	0,11	13,58	0,60	82,03	0,49
	-	10	7,86	0,15	21,32	0,98	76,61	0,63

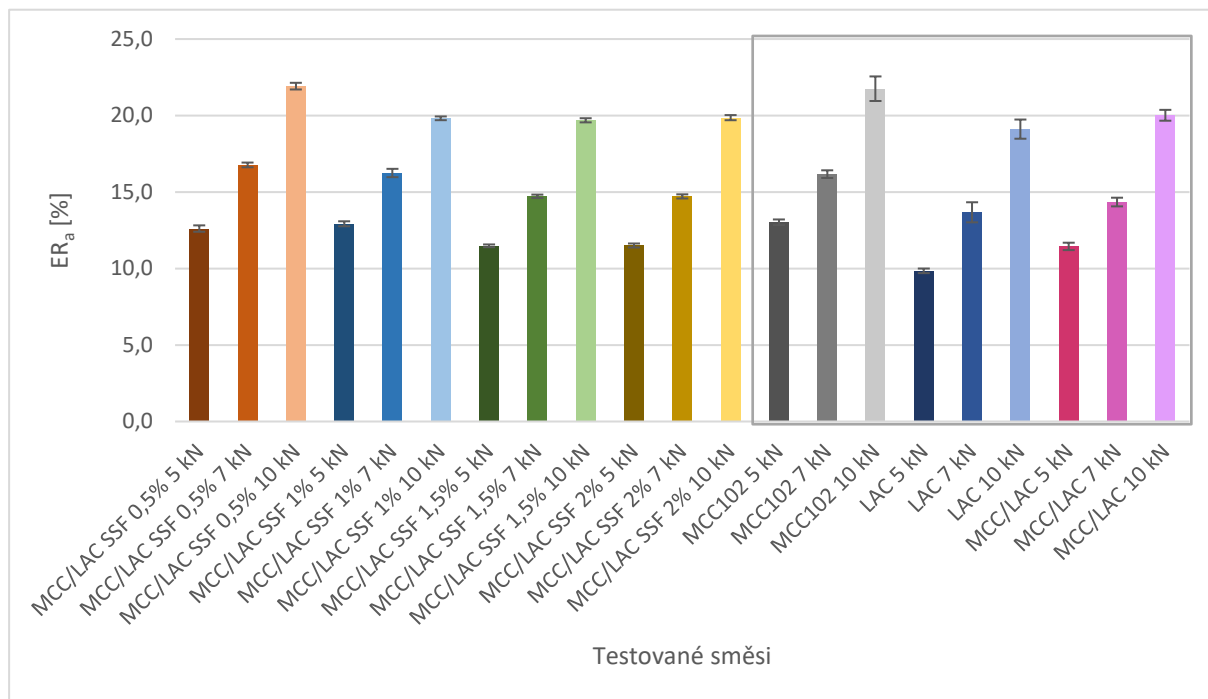
E_{lis} vyjadřuje množství spotřebované energie ve stlačovací fázi lisování a je dána součtem plastické (E_2) a elastické (E_3) energie. Množství energie E_{lis} ve fázi stlačování roste s rostoucí lisovací silou (tab. 3), což je dáno stejným trendem u E_2 a E_3 . Také mírně klesá se zvyšující se koncentrací stearyl fumarátu sodného. Je to ovlivněno především energií plastické deformace E_2 , protože elastická energie je u všech směsí téměř stejná. Pro srovnání, největší hodnoty E_{lis} má MCC a u LAC byly zjištěny hodnoty nejnižší. Co se týče samotné směsi MCC/LAC a MCC/LAC s SSF, hodnoty E_{lis} jsou téměř totožné a samotné přidání kluzné látky nemělo na tuto energii výrazný vliv.

Hodnota E_{max} (tab. 3) se stanovuje součtem energií E_1 , E_2 a E_3 a vyjadřuje celkovou energii spotřebovanou na celý lisovací proces. [48] Díky hodnotám jednotlivých

energií má celkovou energii nejvyšší MCC, a naopak nejnižší LAC. Jejich směs vykazuje střední hodnoty. Přidání stearylformátu sodného mírně snižuje E_{\max} v porovnání se samotnou směsí s výjimkou koncentrace 1 % a lisovacích sil 5 a 7 kN, kde došlo k mírnému zvýšení.

Plasticita Pl (tab. 3) vyjadřuje lisovatelnost materiálu. Platí, že čím víc energie je spotřebováno na ireverzibilní deformaci vylisovaných tablet, tím je hodnota plasticity vyšší. [48] Nejnižší hodnoty plasticity byly zjištěny u MCC, což může být dáno vyšší mírou elastické deformace tohoto materiálu (snaha materiálu zaujmout po odlehčení původní stav) a tím menším podílem trvalých plastických změn. Naopak vyšší hodnoty byly zjištěny pro LAC, která podléhá fragmentaci a tím dochází k trvalým plastickým změnám v materiálu. Přidání SSF ke směsi MCC/LAC vedlo ke snížení hodnot plasticity v porovnání se samotnou směsí. Nepotvrdil se však vliv koncentrace SSF ani lisovací síly.

3.3 Vyhodnocení axiální a objemové relaxace

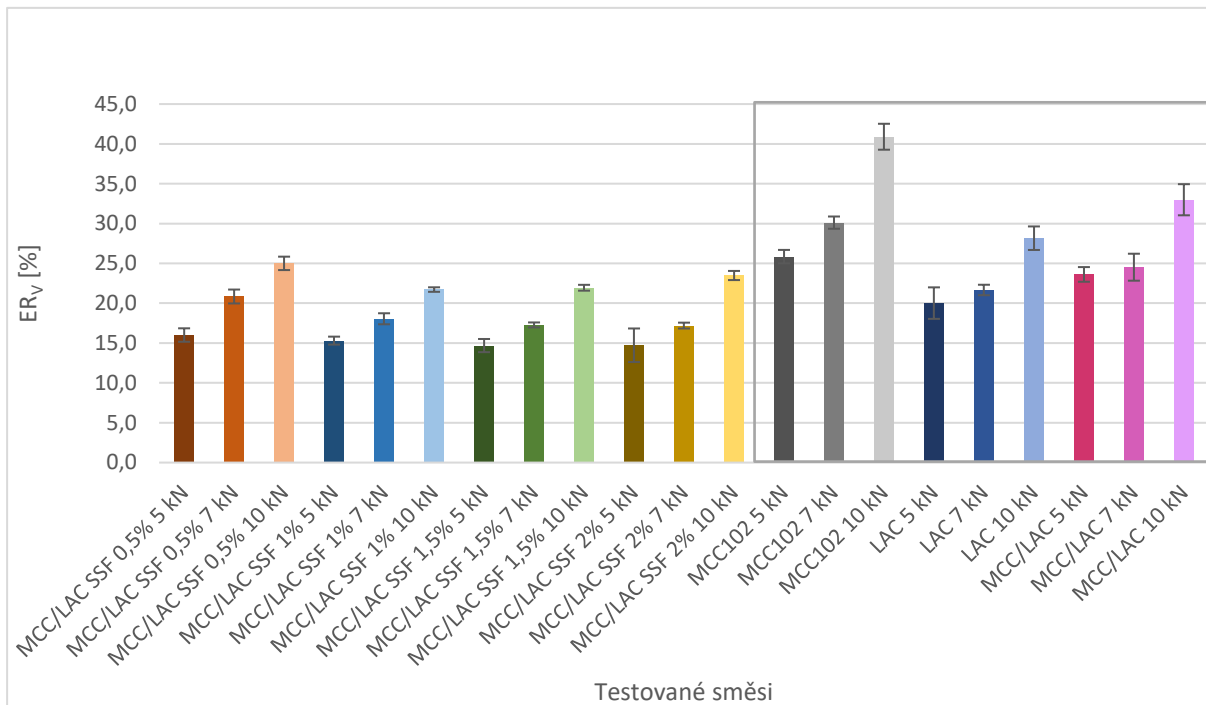


Graf 4: Axiální relaxace ER_a – výsledky pro MCC102, LAC a MCC/LAC (v rámečku) převzaty z výzkumu S. Bailey, 2022

Axiální relaxace tablety hodnotí nárůst výšky tablety po odlehčení v matrici, tedy ještě před jejím vysunutím. Na relaxaci může mít vliv několik faktorů a vlastností použitých materiálů. Je to např. velikost lisovací síly, kdy v tomto případě došlo ke zvýšení relaxace s rostoucí lisovací silou u všech směsí i samotných materiálů. Vyšší relaxaci pak lze předpokládat u materiálů s vyšším podílem elastické energie. Zde se jedná o MCC, která jako viskoelastický materiál vykazuje určitou tendenci vracet se po mechanickém namáhání do původního stavu. [100] Nižší hodnoty ER_a má samotná LAC, která je obecně považována za fragmentující materiál a směs MCC/LAC vykazuje střední hodnoty.

Nejvyšší hodnoty axiální relaxace byly zjištěny u koncentrací 0,5 % a 1 % SSF (graf 4). Další zvyšování koncentrace už nemělo na relaxaci tablet vliv. Hodnoty pro 1,5 % a 2 % kluzné látky jsou téměř shodné a odpovídají přibližně relaxaci pro směs plniv MCC/LAC. Může to být způsobeno tím, že v nižší koncentraci působí SSF jako mechanická bariéra na povrchu částic, zabraňuje tak částečně tvorbě vazeb a tím umožní uvolnění více energie a větší relaxaci tablet. Při vyšší koncentraci mohou malé

částice lubrikantu zaplňovat prostory mezi částicemi a tím částečně omezovat prostor pro relaxaci částic plniv. [65] Rozdíly mezi nižšími (0,5% a 1%) a vyššími (1,5% a 2%) koncentracemi jsou ale malé a pohybují se okolo 2 %.



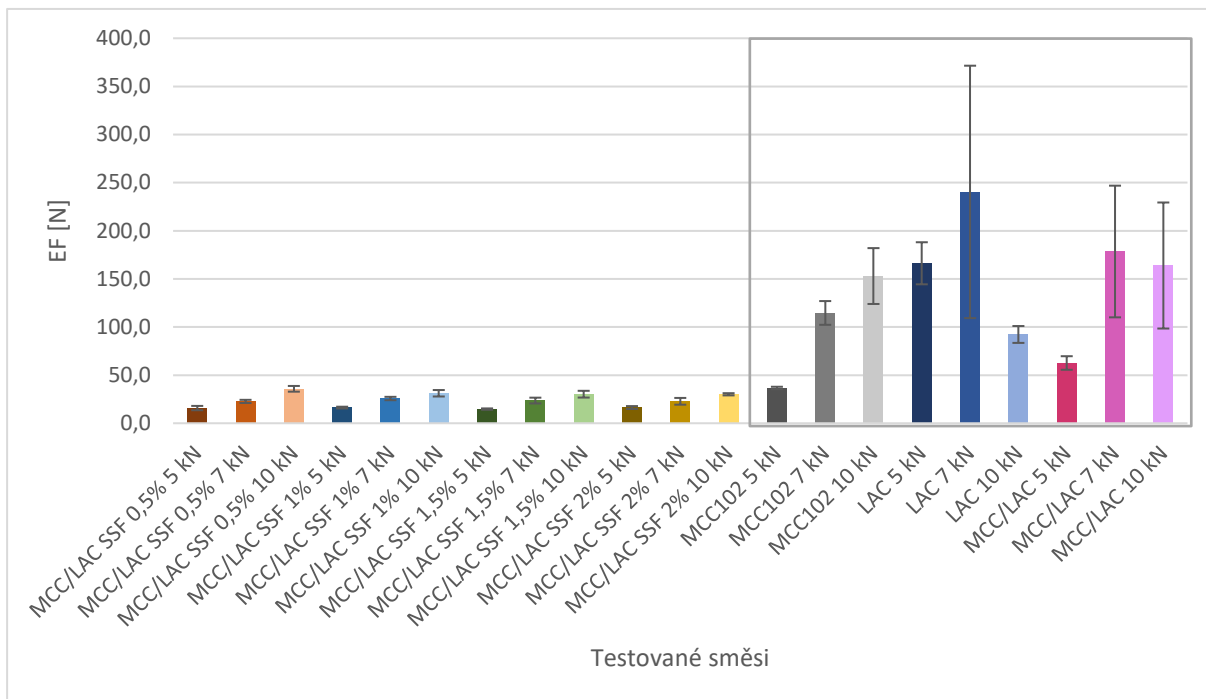
Graf 5: Objemová relaxace ER_v – výsledky pro MCC102, LAC a MCC/LAC (v rámečku) převzaty z výzkumu S. Bailey, 2022

Pomocí objemové elastické relaxace ER_v se hodnotí relaxace tablet po vysunutí z matrice. Zahrnuje jak změnu výšky tablety, tak i změnu jejího průměru. Výsledky pro objemovou relaxaci hodnocených látek a směsí jsou uvedeny v grafu 5.

Nejvyšší relaxace byla zjištěna pro samotnou MCC, která, jak už bylo zmíněno výše, patří mezi viskoelastické materiály. Výrazně nižší pak byla relaxace u LAC a jejich směs právě díky kombinaci MCC/LAC vykazuje střední hodnoty. U všech směsí s kluznou látkou došlo k poklesu objemové relaxace v porovnání jak se samotnými plnivy, tak i s jejich směsí. Hodnoty se zvyšují s rostoucí lisovací silou, což je způsobeno vyšší akumulací elastické energie během lisování tablet při vyšší lisovací síle. Podobně jako u axiální relaxace, i zde došlo k největšímu nárůstu rozměrů po přidání 0,5 % SSF. S dalším zvyšováním koncentrace hodnoty mírně klesly s výjimkou lisovací síly 10 kN, kde byly u 2% koncentrace hodnoty vyšší. Rostoucí

množství SSF ve směsi tak omezuje relaxaci tablet a chová se jako více plastický materiál, který může zvyšovat křehkost tablet. Tato skutečnost byla hodnocena např. ve studii S. Paul a C. C. Sun [44], kde bylo zjištěno, že použití kluzných látek vede ke zvýšení křehkosti tablet a snížení jejich pevnosti. Výraznější vliv, než SSF měl v této studii MgSt.

3.4 Vyhodnocení síly potřebné pro vysunutí tablety z matrice



Graf 6: Síla potřebná pro vysunutí tablety EF – výsledky pro MCC102, LAC a MCC/LAC (v rámečku) převzaty z výzkumu S. Bailey, 2022

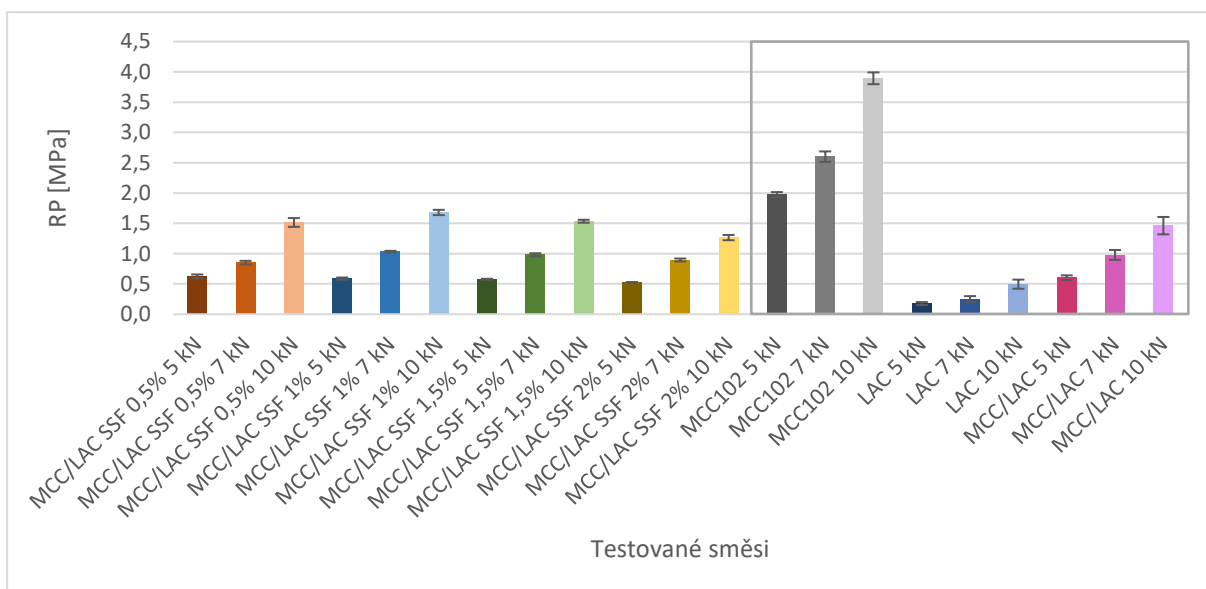
V grafu 6 je znázorněna síla potřebná k vytlačení tablety z matrice. Obecně lze říci, že použití dostatečného množství kluzné látky vede k nižší síle potřebné k vysunutí tablety z matrice, což je žádoucí. Zároveň ale zvýšená lubrikace může působit nepříznivě na ostatní vlastnosti tablet. Síla potřebná k vysunutí tablety z matrice závisí na několika faktorech. Jedněmi z hlavních jsou také elastické vlastnosti materiálu, síla působící na stěny matrice, výška tablety nebo rychlost lisování. [101],[102]

Ze samotných plniv má nejvyšší naměřenou hodnotu vysouvací síly LAC. Díky své povaze může LAC podobně jako další křehké materiály zvyšovat tuto sílu tím, že zvyšuje koeficient tření mezi částicemi a stěnami matrice. [103] K výraznému snížení

této síly u LAC pak došlo u lisovací síly 10 kN. Podobný efekt byl pozorován také ve studii C.C. Sun [102], kde došlo u vyšší lisovací síly MCC ke snížení energie vysouvání vlivem snížení koeficientu tření i zbytkového tlaku působícího na stěny matrice. U MCC a směsi MCC/LAC byly zjištěny nižší hodnoty.

Po přidání SSF ke směsi plniv došlo k výraznému poklesu síly potřebné pro vysunutí z matrice, a to s jeho rostoucí koncentrací. Z naměřených výsledků vyplývá, že nejnižší vysouvací sílu vykazují směsi s obsahem 2 % stearyl fumarátu sodného. Naopak vyšší mají směsi s 0,5 % této kluzné látky. Snížení této síly je způsobeno primárně snížením tření mezi stěnou matrice a tabletou právě vlivem kluzných látek. [103]

3.5 Vyhodnocení radiální pevnosti tablet



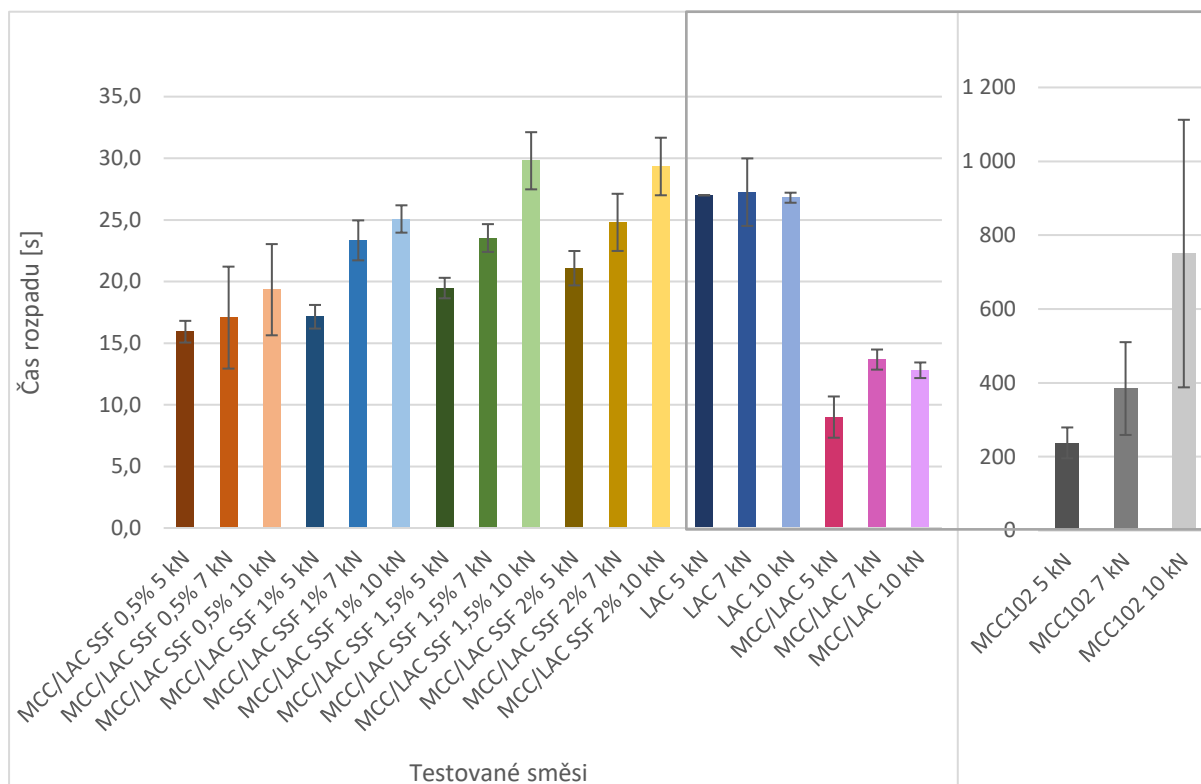
Graf 7: Radiální pevnost RP – výsledky pro MCC102, LAC a MCC/LAC (v rámečku) převzaty z výzkumu S. Bailey, 2022

Radiální pevnost je vyjádřením mechanické odolnosti tablet vůči jejich rozdrčení. Nemá však žádné limity nebo optimální rozmezí stanovená autoritami a určení, zda je pevnost tablet dostatečná, závisí na dalších vlastnostech tablet. Vysoká pevnost tablet může způsobit např. pomalý rozpad tablet a tím i pomalejší uvolňování léčiva. Naopak nízká pevnost vede k vyššímu oděru tablet a jejich nízké odolnosti během další manipulace.

U zkoumaných vzorků byla nejvyšší pevnost zjištěna u tablet ze samotné MCC (graf 7). MCC je dobře lisovatelný materiál, který vytváří pevné výlisky již při nižší lisovací síle, což se potvrdilo také v tomto experimentu, kdy při lisovací síle 5 kN dosahovaly tablety pevnosti téměř 2 MPa. Oproti tomu tablety připravené z LAC měly pevnost mnohonásobně nižší, a to při lisovací síle 5 kN pouze 0,18 MPa. U směsi MCC/LAC se zdají být hodnoty ovlivněny hlavně přítomností LAC a při lisovací síle 5 kN se pohybují lehce nad 0,5 MPa.

Po přidání SSF ke směsi MCC/LAC nedošlo k výraznému ovlivnění pevnosti v porovnání se směsí bez kluzné látky. Radiální pevnost roste se zvyšující se lisovací silou. Ke snížení radiální pevnosti došlo až při koncentraci 2 % SSF (0,52 MPa, 0,89 MPa a 1,26 MPa v závislosti na rostoucí lisovací síle). U nižších koncentrací nejsou mezi jednotlivými vzorky výrazné rozdíly a hodnoty se pohybují v rozmezí 0,58 – 0,62 MPa pro lisovací sílu 5 kN, 0,85 – 1,03 MPa pro sílu 7 kN a 1,51 – 1,68 MPa pro sílu 10 kN. S rostoucí koncentrací kluzné látky se pokles pevnosti tablet dá očekávat, i když bylo např. u fragmentujících materiálů zjištěno zvýšení pevnosti s rostoucí koncentrací kluzné látky. [104] Snížení pevnosti tablet s rostoucí koncentrací SSF bylo pozorováno např. ve studii, kterou provedli Jennifer Kuck a Jörg Breitzkreutz. [105]

3.6 Vyhodnocení doby rozpadu tablet



Graf 8: Rozpad tablet – výsledky pro MCC102, LAC a MCC/LAC (v rámečku) převzaty z výzkumu S. Bailey, 2022

Doba rozpadu tablet připravených z jednotlivých plniv a směsí je uvedena v grafu 8. Mnohonásobně vyšší hodnoty byly naměřeny u tablet připravených z MCC. Je to dáno dobrou lisovatelností tohoto materiálu, který i při nízkých lisovacích silách vytváří mechanicky pevné výlisky. MCC měla ze studovaných materiálů také nejvyšší hodnoty radiální pevnosti. Naopak nejkratší doba rozpadu byla naměřena u směsi MCC/LAC. Kombinací křehkého a viskoelastického materiálu došlo k výraznému snížení doby rozpadu. Vliv může mít také rozpustnost laktózy ve vodě, čím by se ve struktuře tablety vytvořila síť umožňující lepší průnik vody do tablety a rychlejší rozpad.

Přidání SSF ke směsi MCC/LAC vedlo k prodloužení doby rozpadu v porovnání se směsí samotných plniv. Hodnoty rostou s rostoucí lisovací silou (díky vyšší pevnosti tablet) a také se zvyšují s rostoucí koncentrací SSF ve směsi. Prodloužení rozpadu tablet vlivem přítomnosti kluzné látky bylo pozorováno také v dalších

studiích [42],[64],[106], kde např. při porovnání s MgSt vykazoval SSF mírnější vliv na prodloužení této doby, a to díky své méně hydrofobní povaze v porovnání s MgSt. Zpomalení rozpadu je v přítomnosti kluzných látek způsobeno vytvořením vrstvy na povrchu částic plniva a tím zabránění průniku kapaliny k částicím. U hydrofobních látek bývá tento vliv výraznější. I přes vyšší hodnoty doby rozpadu u MCC splňují všechny tablety lékopisný limit pro neobalené tablety (15 min) a zkoušce vyhovují. [1]

3.7 Vyhodnocení oděru tablet

Tabulka 4 Oděr tablet – výsledky pro MCC102, LAC a MCC/LAC (v rámečku) převzaty z výzkumu S. Bailey, 2022

Směs	Obsah KL [%]	Lisovací síla [kN]	Hmotnost před zkouškou [g]	Hmotnost po zkoušce [g]	Oděr [%]
MCC/LAC	0,5	5	6,96	6,81	2,11
		7	6,95	6,86	1,21
		10	6,96	6,92	0,52
	1	5	6,96	6,82	2,01
		7	6,96	6,88	0,99
		10	6,97	6,94	0,52
	1,5	5	6,96	6,82	2,08
		7	6,96	6,89	1,11
		10	6,95	6,91	0,57
	2	5	6,64	6,77	2,39
		7	6,94	6,85	1,24
		10	6,93	6,88	0,70
MCC 102	-	5	6,47	6,45	0,31
		7	6,45	6,44	0,17
		10	6,44	6,43	0,15
LAC	-	5	6,43	5,38	16,32
		7	6,37	5,61	12,01
		10	6,45	6,21	3,72
MCC/LAC	-	5	6,48	6,38	1,59
		7	6,47	6,40	1,04
		10	6,47	6,43	0,56

Dalším měřítkem mechanické odolnosti tablet při namáhání je zkouška na oděr tablet. Úzce souvisí také s pevností tablet. Lékopisné požadavky pro tuto zkoušku jsou takové, že oděr musí být do 1 % a žádná tableta se nesmí během zkoušky rozpadnout. [1] Oděr se u všech hodnocených vzorků snižuje se zvyšující se lisovací silou. Nejvyšší a zároveň také nevyhovující hodnoty oděru byly naměřeny pro tablety

připravené z LAC. Při lisovací síle 5 kN dosahoval oděr více než 16 %. Vysoký oděr je dán malou mechanickou odolností těchto tablet, kde pro LAC byly zjištěny také nejnižší hodnoty radiální pevnosti. Naopak nejnižší a u všech lisovacích sil vyhovující hodnoty byly naměřeny pro MCC. Směs MCC/LAC má hodnoty střední, smíchání těchto dvou plniv tak výrazně snížilo oděr v porovnání se samotnou LAC. Podobně tomu tak bylo např. ve studii N. K. Patela a kol. [107] Lékopisným požadavkům vyhovuje pouze oděr u tablet lisovaných silou 10 kN. Přidáním SSF ke směsi MCC/LAC došlo ke zvýšení oděru tablet v porovnání se samotnou směsí a k mírnému nárůstu dochází také při zvýšení koncentrace kluzné látky, což odpovídá také poklesu pevnosti. Zvýšení oděru tablet po přidání kluzné látky bylo zjištěno také např. ve studii Paul a Sun. [44] Oděr vyhovující lékopisným požadavkům byl zjištěn pouze u směsi s obsahem 0,5 % SSF a lisovací síly 10 kN, u směsi s obsahem 1 % SSF a lisovací síly 7 kN a 10 kN, u směsi s obsahem 1,5 % a 2 % SSF a lisovací síly 10 kN.

3.8 Vyhodnocení pórovitosti tablet

Tabulka 5 Pórovitost – výsledky pro MCC102, LAC a MCC/LAC (v rámečku) převzaty z výzkumu S. Bailey, 2022

Směs	Obsah KL [%]	Lisovací síla [kN]	ϵ_{\max} [-]		ϵ_0 [-]		ϵ_{24} [-]	
			x	s	x	s	x	s
MCC/LAC	0,5	5	0,177	0,008	0,269	0,007	0,290	0,004
		7	0,115	0,017	0,242	0,015	0,263	0,001
		10	0,010	0,006	0,188	0,005	0,208	0,005
	1	5	0,201	0,152	0,294	0,142	0,274	0,030
		7	0,098	0,006	0,224	0,004	0,236	0,003
		10	0,014	0,002	0,192	0,083	0,188	0,002
	1,5	5	0,176	0,002	0,261	0,002	0,280	0,005
		7	0,101	0,002	0,216	0,002	0,233	0,002
		10	0,020	0,035	0,181	0,030	0,191	0,003
	2	5	0,176	0,009	0,262	0,004	0,280	0,004
		7	0,105	0,035	0,220	0,030	0,238	0,003
		10	0,016	0,003	0,179	0,002	0,204	0,004
MCC 102	-	5	-0,144	0,005	-0,012	0,004	0,092	0,009
		7	0,124	0,007	0,246	0,006	0,330	0,003
		10	-0,004	0,032	0,176	0,021	0,296	0,005
LAC	-	5	0,125	0,004	0,203	0,004	0,274	0,009
		7	0,065	0,023	0,178	0,016	0,241	0,005
		10	-0,018	0,032	0,145	0,022	0,212	0,007
MCC/LAC	-	5	0,181	0,004	0,265	0,004	0,339	0,003
		7	0,115	0,007	0,226	0,005	0,293	0,004
		10	0,011	0,009	0,176	0,006	0,253	0,002

Pórovitost tablet je důležitou charakteristikou zejména ve vztahu k rozpadu tablet a jejich pevnosti. Tablety s vysokou pórovitostí mívají obvykle krátkou dobu rozpadu a nižší pevnost. [44] Pro výpočet pórovitosti se používají hustoty (pravá a zdánlivá) a lze ji hodnotit v různých fázích lisování. Porozita ϵ_{\max} (tab. 5) vyjadřuje porozitu tablet při maximální lisovací síle. Tato hodnota je velmi nízká díky maximálnímu stlačení materiálu. Pochopitelně také klesá s rostoucí lisovací silou. Koncentrace SSF se na hodnotě neprojevila, rozdíly mezi jednotlivými směsmi jsou velmi malé. Výrazně se také nezměnila v porovnání se samotnou směsí MCC/LAC. U lisovacích sil 5 a 7 kN došlo k velmi mírnému poklesu pórovitosti, který může být dán vyplněním prostor mezi částicemi plniv částicemi SSF. U lisovací síly 10 kN naopak došlo

k velmi malému nárůstu pórovitosti. Hodnota ε_0 (tab. 5) vyjadřuje pórovitost po odlehčení, tedy poté, co na materiál přestane působit lisovací síla, ale ještě nedošlo k vysunutí tablety z matrice. Hodnota je vyšší než ε_{\max} díky axiální relaxaci, ke které v této fázi dochází, ale vliv koncentrace kluzné látky a lisovací síly jsou stejné. Poslední hodnocenou pórovitostí byla ε_{24} , která vyjadřuje pórovitost tablet 24 hodin po vyjmutí z matrice. Její hodnoty jsou v porovnání se dvěma předchozími nejvyšší, a to díky objemové elastické relaxaci materiálu. V tomto případě jsou hodnoty v porovnání se směsí MCC/LAC nižší a výraznější rozdíly jsou u lisovací síly 10 kN. Dalo by se očekávat zvýšení porozity díky relaxaci tablet, ale v tomto případě kluzná látka díky malé velikosti částic nejspíš vyplnila volné prostory v tabletě a pórovitost tak klesla. [37]

4 ZÁVĚR

Energie předlisování se ve všech případech zvyšuje s rostoucí lisovací silou. Z měření vyplývá, že nejnižší E_1 má LAC, nejvyšší MCC a energie předlisování jejich směsi je mezi těmito hodnotami. Přidání SSF do směsi MCC/LAC nemělo výrazný vliv na velikost energie E_1 a nepotvrdil se ani vliv koncentrace.

Podobný průběh jako E_1 vykazuje energie plastické deformace E_2 . E_2 se opět zvyšuje s rostoucí lisovací silou, nejnižší je pro LAC, nejvyšší je pro MCC a E_2 pro MCC/LAC je mezi těmito hodnotami. Po přidání SSF došlo v porovnání se samotnou směsí k velmi mírnému poklesu E_2 s rostoucí koncentrací kluzné látky.

Energie elastické deformace E_3 má tendenci se rovnoměrně zvyšovat se vzrůstající lisovací silou u všech materiálů a směsí. Došlo k mírnému zvýšení energie po přidání SSF (v porovnání se samotnou směsí MCC/LAC). Koncentrace SSF nemá vliv na velikost E_3 .

E_{lis} roste se zvyšující lisovací silou, dle trendu u E_2 a E_3 . Přidání stearyl fumarátu sodného mírně snižuje E_{lis} .

Hodnota E_{max} je nejvyšší u MCC, nejnižší u LAC, hodnoty jejich směsi jsou uprostřed. Přidání SSF mírně snižuje E_{max} s výjimkou koncentrace 1 % SSF lisovacích sil 5 kN a 7 kN.

Po přidání SSF do směsi MMC/LAC došlo ke snížení hodnot plasticity v porovnání se samotnou směsí, avšak vliv koncentrace SSF ani lisovací síly se nepotvrdil.

ER_a u samotné MCC vykazovala vyšší hodnoty než LAC. Při koncentraci 0,5 % a 1 % SSF v tabletách byly zjištěny nejvyšší hodnoty ER_a , koncentrace 1,5 % a 2 % neměly na relaxaci tablet vliv.

Nejvyšší objemová relaxace se zjistila u MCC, nejnižší opět u LAC. Na rozdíl od ER_a u všech směsí s kluznou látkou došlo k poklesu ER_v v porovnání se samotnými plnivy nebo jejich směsí. Nejvyšší hodnoty u směsí byly pozorovány po přidání 0,5 % SSF.

U síly potřebné pro vysunutí tablety z matrice nejvyšší naměřenou hodnotu vykazovala LAC. S rostoucí koncentrací kluzné látky dochází k výraznému poklesu této síly. Dle měření nejnižší vysouvací sílu vykazují směsi s obsahem 2 % SSF, naopak nejvyšší mají směsi s 0,5 % této kluzné látky.

Radiální pevnost směsí i samotných plniv se zvyšuje s rostoucí lisovací silou. Nejvyšší hodnoty pevnosti vykazovala čistá MCC díky schopnosti plastické deformace. Přidání kluzné látky zásadně neovlivnilo pevnost vylisovaných tablet. Ke snížení radiální pevnosti došlo až při koncentraci 2 % SSF. U nižších koncentrací nejsou výrazné rozdíly v pevnosti.

Hodnoty doby rozpadu tablet lisovaných z čisté MCC byly mnohonásobně vyšší než u ostatních směsí. Nejnižší hodnoty byly naměřeny u směsi MCC/LAC. Přidání kluzné látky výrazně zvýšilo dobu rozpadu vylisovaných tablet. Doby rozpadu tablet rostou se zvyšující se lisovací silou a zároveň se zvyšující se koncentrací SSF. Doby rozpadu všech směsí vyhovují lékopisnému požadavku 15 minut.

Následujícím měřením bylo hodnocení oděru tablet, které úzce souvisí s pevností. U všech zkoušených látek se oděr snižuje se zvyšující se silou lisování. Po přidání kluzné látky se oděr tablet zvyšuje. Lékopisným požadavkům vyhovují pouze tablety lisované silou 10 kN.

Pórovitost souvisí s rozpadem a pevností tablet, klesá s rostoucí lisovací silou. Při daném měření přidání SSF nemělo výrazný vliv na pórovitost tablet.

5 LITERATURA

- [1] *Český lékopis 2017*; Praha: Grada Publishing, a.s., 2017. ISBN 978-80-271-0500-7.
- [2] LI, J. a Y. WU. Lubricants in Pharmaceutical Solid Dosage Forms. *Lubricants* [online]. 25 February 2014n. 1. [cit. 2023-03-18]. ISSN 20754442. Dostupné z: doi:10.3390/lubricants2010021
- [3] AMSTRONG, N. A. Lubricants, Glidants and Antiadherents. In: AUGSBURGER, L.L. a S.W. HOAG. *Pharmaceutical Dosage Forms - Tablets*. Third edition. New York: Informa Healthcare, 2008, str.251-267. ISBN 978-0849390159.
- [4] OTSUKA, M., I. YAMANE a Y. MATSUDA. Effects of lubricant mixing on compression properties of various kinds of direct compression excipients and physical properties of the tablets. *Advanced Powder Technology* [online]. 2004. ISSN 1568-5527. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1163/1568552041270563>
- [5] SWARBICK, J., ed. *Encyclopedia of Pharmaceutical technology*. Third edition. 270 Madison Avenue, New York, NY 10016: Informa Healthcare USA, 2007. ISBN 0-8493-9396-5.
- [6] MUŽÍKOVÁ A KOLEKTIV, J. *Speciální praktická cvičení z farmaceutické technologie*. Praha: Karolinum, 2019. ISBN 978-80-246-4274-1.
- [7] SEILEROVÁ, L., H. BRUSOVÁ a B. KRATOCHVÍL. Polymorfy a jiné pevné formy farmaceutických pomocných látek. *Chemické listy* [online]. ISSN 1213-7103. Dostupné z: http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2011_06_438-444.pdf
- [8] ROWE, R., P. SHESKEY a M. QUINN. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth edition. 1 Lambeth High Street, London SE1 7JN, UK: Pharmaceutical press, 2009. ISBN 978-0-85369-792-3.
- [9] RASHEED, M., M. JAWAID, Z. KARIM a L. ABDULLAH. *Morphological, Physicochemical and Thermal Properties of Microcrystalline Cellulose (MCC) Extracted from Bamboo Fiber* [online]. 28-24 [cit. 2023-08-22]. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.3390/molecules25122824>
- [10] HINDI, S. S.Z. Microcrystalline Cellulose: The Inexhaustible Treasure for Pharmaceutical Industry. *Nanoscience and Nanotechnology Research* [online]. 2017. ISSN 2372-4676. Dostupné z: doi:10.12691/nnr-4-1-3
- [11] TOBYN, M.J., G.M. MCCARTHY, J.N. STANIFORTH a S. EDGE. Physicochemical comparison between microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose. *International Journal of Pharmaceutics*. ISSN 1873-3476. Dostupné z: doi:[https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(98\)00127-6](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(98)00127-6)

- [12] TANG, L.-G., D. N.-S. HON a S.-H. PAN. Evaluation of microcrystalline cellulose. I. Changes in ultrastructural characteristics during preliminary acid hydrolysis. *Journal of Applied Polymer Science* [online]. ISSN 1097-4628. Dostupné z: [doi:https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4628\(19960118\)59:3<483::AID-APP13>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4628(19960118)59:3<483::AID-APP13>3.0.CO;2-V)
- [13] TERINTE, N., R. IBBETT a K.Ch. SCHUSTER. Overview on native cellulose and microcrystalline cellulose i structure studied by x-ray diffraction (waxd): comparison between measurement techniques. *Lenzinger Berichte*. [online]. 2011, 118-131. ISSN 0024-0907.
- [14] BOLHUIS, G.K. a H. DE WAAD. Compaction properties of directly compressible materials. In: CELIK, M. *Pharmaceutical powder compaction technology*. Second edition. USA: InformaHealthcare, 2011, s. 143-204. ISBN 978-1-4200-8917-2.
- [15] *List of Microcrystalline Cellulose Products and Manufacturers* [online]. [cit. 2023-03-17]. Dostupné z: <https://www.pharmaexcipients.com/list-mcc-products-manufacturers/>
- [16] VODÁČKOVÁ, P., B. VRANÍKOVÁ a P. SVAČINOVÁ ET AL. Evaluation and Comparison of Three Types of Spray Dried Coprocessed Excipient Avicel® for Direct Compression. *BioMed Research International* [online]. 2018, **2018**(1), 15. ISSN 2314-6141. Dostupné z: [doi:https://doi.org/10.1155/2018/2739428](https://doi.org/10.1155/2018/2739428)
- [17] JACOB, S., AA. SHIEWAIKAR, A. JOSEPH a KK. SRINIVASAN. Novel co-processed excipients of mannitol and microcrystalline cellulose for preparing fast dissolving tablets of glipizide. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. ISSN 1998-3743. Dostupné z: [doi:10.4103/0250-474X.38467](https://doi.org/10.4103/0250-474X.38467)
- [18] CHOI, Du Hyung, Nam Ah KIM a Kyung Rok CHU ET AL. Material properties and compressibility using Heckel and Kawakita equation with commonly used pharmaceutical excipients. *Journal of Pharmaceutical Investigation* [online]. 2010, **40**(4), 237-244. ISSN 2093-6214. Dostupné z: [doi:10.4333/KPS.2010.40.4.237](https://doi.org/10.4333/KPS.2010.40.4.237)
- [19] MUŽÍKOVÁ, J. a P. NOVÁKOVÁ. A Study of the Properties of Compacts from Silicified Microcrystalline Celluloses. *Drug Development and Industrial Pharmacy* [online]. 26 September 2008n. 1. ISSN 1520-5762. Dostupné z: [doi:https://doi.org/10.1080/03639040601050197](https://doi.org/10.1080/03639040601050197)
- [20] ALJABERI, A., A. CHATTERJI, H.H. SHAH a H.K. SANDHU. Functional performance of silicified microcrystalline cellulose versus microcrystalline cellulose: a case study. *Drug Development and Industrial Pharmacy* [online]. 19 May 2009n. 1. ISSN 1520-5762. Dostupné z: [doi:10.1080/03639040902774131](https://doi.org/10.1080/03639040902774131)
- [21] HABIB, Y. S., R. ABRAMOWITZ a R.L. JERZEWSKI ET AL. Is Silicified Wet-Granulated Microcrystalline Cellulose Better than Original Wet-Granulated

Microcrystalline Cellulose? *Pharmaceutical Development and Technology* [online]. 26 July 1999n. 1. ISSN 1097-9867. Dostupné z: doi:10.1081/PDT-100101379

[22] MUŽÍKOVÁ, J., M. LOUZENSKÁ a T. PEKÁREK. A study of compression process and properties with microcrystalline cellulose and colloidal silicon dioxide. *Acta Poloniae Pharmaceutica* [online]. ISSN 0001-6837. Dostupné z: doi:29638066

[23] ILIĆ, I., P. a R. DREU ET AL. The compressibility and compactibility of different types of lactose. *Drug Development and Industrial Pharmacy* [online]. 26 May 2009n. 1. ISSN 1520-5762. Dostupné z: doi:10.1080/03639040902932945

[24] CHANDRAPALA, J. a T. VASILJEVIC. Properties of spray dried lactose powders influenced by presence of lactic acid and calcium. *Journal of Food Engineering* [online]. April 2017. ISSN 1873-5770. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2016.11.017

[25] ILIĆ, I., P. KÁSA JR. a K. PINTYE-HÓDI ET AL. The compressibility and compactibility of different types of lactose. *Drug Development and Industrial Pharmacy* [online]. 2009, **35**(10), 1271-1280. ISSN 1520-5762. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1080/03639040902932945

[26] BUSIGNIES, V., P. TCHORELOFF a B. LECLERC. Compaction of crystallographic forms of pharmaceutical granular lactoses. I. Compressibility. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [online]. 2004, **58**(3), 569-576. ISSN 1873-3441. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2004.04.007

[27] ECKERT, M., P. PECIAR, A. KROK a R. FEKETE. Application of compaction equations for powdered pharmaceutical materials. *SCIENTIFIC PROCEEDINGS 2015* [online]. 2015, **23**(1), 6-11. ISSN 1338-5011. Dostupné z: doi:10.1515/stu-2015-0002

[28] Meggle Pharma, CombiLac®, product information. *MEGGLE GmbH & Co. KG* [online]. Germany, 2023 [cit. 2023-04-10]. Dostupné z: https://www.meggle-pharma.com/en/lactose/25-combilac.html

[29] NAKAMURA, S., R. a R. HIRAIDE ET AL. Setting Ideal Lubricant Mixing Time for Manufacturing Tablets by Evaluating Powder Flowability. *AAPS PharmSciTech* [online]. 29 March 2017n. 1. ISSN 1530-9932. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1208/s12249-017-0765-6

[30] IWAO, Y. a Y. IKEGAMI ET AL. Lubrication properties of potential alternative lubricants, glycerin fatty acid esters, to magnesium stearate. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 15 February 2010n. 1. ISSN 2590-1567. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijpharm.2009.11.001

[31] PERRAULT, M. a J. CHAOUKI. An experimental investigation of the effect of the amount of lubricant on tablet properties. *Drug Development and Industrial*

Pharmacy [online]. 2011, **37**(2), 234-242. ISSN 1520-5762. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.3109/03639045.2010.505013>

[32] RAZAVI, S.M., M. GONZALEZ a A.M. CUITINO. Quantification of lubrication and particle size distribution effects on tensile strength and stiffness of tablets. *Powder Technology* [online]. August 2018, (336), 340-374. ISSN 1873-328X. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.powtec.2018.06.001>

[33] ILIĆ, I., B. GOVEDARICA a R. ŠIBANC ET AL. Deformation properties of pharmaceutical excipients determined using an in-die and out-die method. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2013, **446**(1-2), 6-15. ISSN 1873-3476. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.02.001>

[34] BACKERE, C. de, T. de BEER a Ch. VERVAET ET AL. Evaluation of an external lubrication system implemented in a compaction simulator. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 25 September 2020n. 1., **587**. ISSN 1873-3476. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119675>

[35] Magnesium Stearate. *National Library of Medicine (US): National Center for Biotechnology Information* [online]. [cit. 2023-03-18]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Magnesium-Stearate>

[36] Stearan hořečnatý. *Wikipedie: Stearan hořečnatý* [online]. [cit. 2023-04-11]. Dostupné z: https://cs.wikipedia.org/wiki/Stearan_ho%C5%99e%C4%8Dnat%C3%BD

[37] ZUURMAN, K., K. Van der VOORT MAARSCHALK a G.K BOLHUIS. Effect of magnesium stearate on bonding and porosity expansion of tablets produced from materials with different consolidation properties. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 107-115. ISSN 1873-3476. Dostupné z: doi:[https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(98\)00389-5](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(98)00389-5)

[38] PINGALI, K., R. MENDEZ a D. LEWIS ET AL. Mixing order of glidant and lubricant – Influence on powder and tablet properties. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 16 May 2011n. 1., **409**, 269-277. ISSN 1873-3476. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.02.032>

[39] RAO, K. Ph., G. CHAWLA a A. M. KAUSHAL ET AL. Impact of solid-state properties on lubrication efficacy of magnesium stearate. *Pharmaceutical Development and Technology* [online]. 2005. ISSN 1097-9867. Dostupné z: doi:[10.1081/pdt-54462](https://doi.org/10.1081/pdt-54462)

[40] DESHMUKH, K. a Ch. KAPADIA. Comparative evaluation of Compritol® HD5 ATO with Sodium Stearyl Fumarate and PEG 6000 as amphiphilic, hydrodispersible pharmaceutical lubricants. *Journal of Excipients and Food Chemicals* [online]. USA: International Pharmaceutical Excipients Council, March 2017, **8**(1), 5-18 [cit. 2023-03-18]. ISSN 2150-2668. Dostupné z: <https://doaj.org/article/01aa0f45cfd640d692808971d3037e3f>

- [41] LUDVIGSSON, J.W., H. WIKSTROM a T. ANDERSSON ET AL. Degradation caused by incompatibility between sodium stearyl fumarate (PRUV) and AZD7986 in the drug product. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* [online]. 5 September 2018n. 1., **158**, 82-87. ISSN 2949-771X. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.05.036>
- [42] KUNO, Y., M. KOJIMA a H. NAKAGAMI. Effect of the type of lubricant on the characteristics of orally disintegrating tablets manufactured using the phase transition of sugar alcohol. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [online]. August 2008, **69**(3), 986-992. ISSN 1873-3441. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.02.016>
- [43] SHIPAR, M.A.H., A. WADHWA a C. VARUGHESE. Affect of granule sizes, types and concentrations of lubricants and compression on tablet properties. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* [online]. 1 November 2014n. 1., **5**(11), 4893-4901. ISSN 0975-8232. Dostupné z: doi:[10.13040/IJPSR.0975-8232.5\(11\).4893-01](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.5(11).4893-01)
- [44] PAUL, S. a Ch.C. SUN. Systematic evaluation of common lubricants for optimal use in tablet formulation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 30 May 2018n. 1., **117**, 118-127. ISSN 1879-0720. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.02.013>
- [45] KOMÁREK, Pavel a Miloslava RABIŠKOVÁ. *Technologie léků: galenika. 3.,* přeprac. a dopl. vyd. Praha: Galén, c2006. ISBN 80-726-2423-7.
- [46] SOUSA, J.J.M.S., SANTOS, H.M.M., ed. Tablet compression. In: GAD, S.C. *PHARMACEUTICAL MANUFACTURING HANDBOOK: Production and Processes.* New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, 2008, s. 1133-1164. ISBN 978-0-470-25958-0.
- [47] SVAČINOVÁ, P., M. ŘEHULA, P. ONDREJČEK a M. RABIŠKOVÁ. Porovnání dvou metod charakterizujících proces lisování tablet. *Chemické listy* [online]. 2014, 15.6.2014, **108**(6), 624-629. ISSN 1213-7103. Dostupné z: <http://chemicke-listy.cz/ojs3/index.php/chemicke-listy/article/view/491>
- [48] RAGNARSSON, G. Force-displacement and network measurements. In: ALDERBORN, G. a C. NYSTROM. *Pharmaceutical powder compaction technology.* New York: Basel and Honkong, Marcel Decker, 1996, s. 77-97. ISBN 0-8247-9376-5.
- [49] ÇOMOĞLU, T. An overview of compaction equations. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi* [online]. 2007, 1.6.2007, **36**(2), 123-134. ISSN 2564-6524. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1501/Eczfak_00000000080
- [50] RYSL, T., M. ŘEHULA, R. ADÁMEK a P. KLEMERA. Vliv chemické struktury plniva na lisování tablet léčiv. *Chemické listy* [online]. 2011, **105**(1), 634-639. ISSN 1213-7103.

- [51] SONNERGAARG, J.M. A critical evaluation of the Heckel equation. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 1999, **193**(1), 63-71. ISSN 1873-3476. Dostupné z: doi:[https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(99\)00319-1](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(99)00319-1)
- [52] ABURUB, A., D. MISHRA a I. BUCKNER. Use of Compaction Energetics for Understanding Particle Deformation Mechanism. *Pharmaceutical Development and Technology* [online]. 2008, **12**(4), 405-414. ISSN 1097-9867. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1080/10837450701366952>
- [53] DENNY, P.J. Compaction equations: a comparison of the Heckel and Kawakita equations. *Powder Technology* [online]. 16 October 2002n. 1., **127**(2), 162-172. ISSN 1873-328X. Dostupné z: doi:[https://doi.org/10.1016/S0032-5910\(02\)00111-0](https://doi.org/10.1016/S0032-5910(02)00111-0)
- [54] YU, Y., L. ZHAO a X. LIN ET AL. A model to simultaneously evaluate the compressibility and compactibility of a powder based on the compression ratio. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2020, **577**(15), 119023. ISSN 1873-3476. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119023>
- [55] TARLIER, N., I. SOULAIROL a B. BATAILLE ET AL. Compaction behavior and deformation mechanism of directly compressible textured mannitol in a rotary tablet press simulator. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2015, **495**(1), 410-419. ISSN 1873-3476. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.09.007>
- [56] LUO, Q., Q. ZHANG a P. WANG. Hydrochlorothiazide/Losartan Potassium Tablet Prepared by Direct Compression. *Pharmaceutics* [online]. 2022, **14**(8), 1741. ISSN 1999-4923. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081741>
- [57] PAUL, S. a Ch. SUN. The suitability of common compressibility equations for characterizing plasticity of diverse powders. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2017, **532**(1), 124-130. ISSN 1873-3476. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.08.096>
- [58] KAWAKITA, K. a Y. TSUTSUMI. A Comparison of Equations for Powder Compression. *BCSJ* [online]. 1966, **39**(7), 1364-1368. ISSN 1348-0634. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1246/bcsj.39.1364>
- [59] SHAPIRO, I. Compaction of powders. XII. Evaluation of published compaction equations for modeling purposes. *Advances in Powder Metallurgy* [online]. 1997, **6**(2), 22 [cit. 2023-03-18]. ISSN 1065-5824.
- [60] WÜNSCH, I., J.H. FINKE a E. JOHN ET AL. Influence of the drug deformation behaviour on the predictability of compressibility and compactibility of binary mixtures. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2022, **626**(1), 117-122. ISSN 1873-3476. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122117>
- [61] ONDREJČEK, P., M. ŘEHULA a P. SVAČINOVÁ ET AL. Vliv nové kluzné látky syloidu na lisování tablet léčivých přípravků. *Chemické listy* [online]. 2014,

108(7), 687-693. ISSN 1213-7103. Dostupné z: <http://www-.chemicke-listy.cz/ojs3/index.php/chemicke-listy/article/view/2938>

[62] ADÁMEK, R., M. ŘEHULA a T. RYSL. Chemická struktura a viskoelastická plniv pro přímé lisování tablet léčiv. *Chemické listy* [online]. 2011, **105(9)**, 691-969. ISSN 1213-7103.

[63] VAN DER VOORT MAARSCHALK, K., K. ZUURMAN a H. VROMANS ET AL. Porosity expansion of tablets as a result of bonding and deformation of particulate solids. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 1996, **140(2)**, 185-193. ISSN 1873-3476. Dostupné z: [doi:https://doi.org/10.1016/0378-5173\(96\)04584-X](https://doi.org/10.1016/0378-5173(96)04584-X)

[64] ŘEHULA, M., R. ADÁMEK a V. ŠPAČEK. Stress relaxation study of fillers for directly compressed tablets. *Powder Technology* [online]. 2012, **217(1)**, 510-515. ISSN 1873-328X. Dostupné z: [doi:https://doi.org/10.1016/j.powtec.2011.11.011](https://doi.org/10.1016/j.powtec.2011.11.011)

[65] EBBA ET AL., F. Stress relaxation studies of granules as a function of different lubricants. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [online]. 2001, **52(2)**, 211-220. ISSN 1873-3441. Dostupné z: [doi:https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(01\)00171-0](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(01)00171-0)

[66] CESPI ET AL., M. Stress relaxation test for the characterization of the viscoelasticity of pellets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [online]. 2007, **67(2)**, 476-484. ISSN 1873-3441. Dostupné z: [doi:https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2007.03.013](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2007.03.013)

[67] REES, J.E. a P.J. RUE. Time-dependent deformation of some direct compression excipients. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* [online]. 1978, **30(1)**, 601-607. ISSN 2042-7158. Dostupné z: [doi:https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1978.tb13340.x](https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1978.tb13340.x)

[68] GAUTHIER, C., S. LAFAYE a R. ACHIRRER. Elastic recovery of a scratch in a polymeric surface: experiments and analysis. *Tribology International* [online]. 2001, **34(7)**, 469-479. ISSN 1879-2464. Dostupné z: [doi:https://doi.org/10.1016/S0301-679X\(01\)00043-3](https://doi.org/10.1016/S0301-679X(01)00043-3)

[69] ARMSTRONG, NA. a RF. HAINES-NUTT. Elastic recovery and surface area changes in compacted powder systems. *Powder Technology* [online]. 1974, **9(5-6)**, 287-290. ISSN 1873-328X. Dostupné z: [doi:10.1016/0032-5910\(74\)80054-9](https://doi.org/10.1016/0032-5910(74)80054-9)

[70] VITVEROVÁ, Barbora. *Hodnocení relaxace tablet s theofylinem*. Hradec Králové, 2015. Diplomová práce. Univerzita Karlova.

[71] PILPEL, N. a S. MALAMATARIS ET. AL. Plastoelasticity and tableting of single and multicomponent powders. *Powder Technology* [online]. 1992, **69(2)**, 195-201. ISSN 1873-328X. Dostupné z: [doi:https://doi.org/10.1016/0032-5910\(92\)85074-6](https://doi.org/10.1016/0032-5910(92)85074-6)

- [72] HAUSCHILD, K. a K. M. PICKER. Evaluation of a new coprocessed compound based on lactose and maize starch for tablet formulation. *AAPS PharmSci* [online]. 2004, **6**(16). ISSN 1522-1059. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1208/ps060216>
- [73] VAN VEEN, B., K. VAN DER VOORT MAARSCHALK a G.K. BOLHUIS. Tensile strength of tablets containing two materials with a different compaction behaviour. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2000, **203**(1-2), 71-79. ISSN 1873-3476. Dostupné z: doi:[https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(00\)00450-6](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(00)00450-6)
- [74] ADOLFSSON, A. a Ch. NYSTROM. Tablet strength, porosity, elasticity and solid state structure of tablets compressed at high loads. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 1996, **132**(1-2), 95-106. ISSN 1873-3476. Dostupné z: doi:[https://doi.org/10.1016/0378-5173\(95\)04336-5](https://doi.org/10.1016/0378-5173(95)04336-5)
- [75] HAWARE, R.V., I. THO a A. BAUER-BRANDL. Evaluation of a rapid approximation method for the elastic recovery of tablets. *Powder Technology* [online]. 2010, **202**(1-3), 71-77. ISSN 1873-328X. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.powtec.2010.04.012>
- [76] BOSLAUGH, S., ed. *Encyclopedia of Pharmacology and Society*. Londin, UK: The Sage, 2016. ISBN 978-14833-5000-4.
- [77] FELL, J.T. a J.M. NEWTON. Determination of Tablet Strength by the Diametral-Compression Test. *Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 1970, **59**(5), 688-691. ISSN 1520-6017. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1002/jps.2600590523>
- [78] MOSIG, J. a P. KLEINEBUDDE. Evaluation of lubrication methods: How to generate a comparable lubrication for dry granules and powder material for tableting processes. *Powder Technology* [online]. 2014, **266**(1), 156-166. ISSN 1873-328X. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.powtec.2014.06.022>
- [79] KUSHNER IV, J. a F. MOORE. Scale-up model describing the impact of lubrication on tablet tensile strength. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2010, **399**(1-2), 19-30. ISSN 1873-3476. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.07.033>
- [80] NASSAR, J. a B. WILLIAMS ET. AL. Lubrication empirical model to predict tensile strength of directly compressed powder blends. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2021, **592**(1), 119-980. ISSN 1873-3476. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119980>
- [81] TURKOĞLU, M. a T. UĞURLU. Hexagonal boron nitride as a tablet lubricant and a comparison with conventional lubricants. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2008, **353**(1-2), 45-51. ISSN 1873-3476. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.11.018>

- [82] QUODBACH, J. a P. KLEINEBUDDE. A critical review on tablet disintegration. *Pharmaceutical Development and Technology* [online]. 2016, **21**(6), 763-774. ISSN 1097-9867. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.3109/10837450.2015.1045618>
- [83] DESAI, D., H. ZIA a A. QUADIR. Evaluation of Selected Micronized Poloxamers as Tablet Lubricants. *Drug Delivery* [online]. 2007, **14**(7), 413-426. ISSN 2230-6072. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1080/10717540701203042>
- [84] SMALLENBROEK, A.J., G.K. BOLHUIS a C.F. LERK. The effect of particle size of disintegrants on the disintegration of tablets. *Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition* [online]. 1981, **3**(1), 1048-1051. ISSN 2214-7268. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1007/BF02193321>
- [85] VAN KAMP, H.V. a G.K. BOLHUIS ET AL. Improvement by super disintegrants of the properties of tablets containing lactose, prepared by wet granulation. *Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition* [online]. 1983, **5**(1), 165-171. ISSN 2214-7268. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1007/BF01961475>
- [86] WANG, J., H. WEN a D. DESAI. Lubrication in tablet formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [online]. 2010, **75**(1), 1-15. ISSN 1873-3441. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2010.01.007>
- [87] BACKERE, C., J. QUODBACH a T. DE BEER ET AL. Impact of alternative lubricants on process and tablet quality for direct compression. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2022, **624**(1), 122012. ISSN 1873-3476. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122012>
- [88] PAUL, S. a Ch. SUN. Systematic evaluation of common lubricants for optimal use in tablet formulation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 2018, **117**(1), 118-127. ISSN 1879-0720. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.02.013>
- [89] KUNCAHYO, I. a S. CHOIRI. The influence of magnesium stearate, purified talc and combination of both on ternary/quaternary interactive mixture of freely and poorly water-soluble drug. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* [online]. 2015, **7**(1). ISSN 0975-1491.
- [90] NAWAB, Y., S. SHAHID a N. BOYARD ET AL. Chemical shrinkage characterization techniques for thermoset resins and associated composites. *Journal of Materials Science* [online]. 2013, **48**(1), 5387-5409. ISSN 1941-1162. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1007/s10853-013-7333-6>
- [91] CHANG, Sh., Ch. WANG a Ch. SUN. Relationship between hydrate stability and accuracy of true density measured by helium pycnometry. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2019, **567**(1), 118444. ISSN 1873-3476. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.06.035>

- [92] HIGUCHI, T., L.N. ELOWE a L.W. BUSSE. The Physics of Tablet Compression: V. Studies on Aspirin, Lactose, Lactose-Aspirin, and Sulfadiazine Tablets. *Journal of the American Pharmaceutical Association (Scientific ed.)* [online]. 1954, **43**(11), 685-689. ISSN 0898-140X. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1002/jps.3030431118>
- [93] SUN, Ch.C. Microstructure of Tablet—Pharmaceutical Significance, Assessment, and Engineering. *Pharmaceutical Research* [online]. 2017, **34**(1), 918-928. ISSN 2689-1050. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1007/s11095-016-1989-y>
- [94] ELLISON, Ch. D. a B.J. ENNIS. Measuring the distribution of density and tableting force in pharmaceutical tablets by chemical imaging. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* [online]. 2008, **48**(1), 1-7. ISSN 2949-771X. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2008.04.020>
- [95] YU, Sh., M. ADAMS a B. GURURAJAN ETC. The effects of lubrication on roll compaction, ribbon milling and tableting. *Chemical Engineering Science* [online]. 2013, **86**(4), 9-18. ISSN 2590-1400. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.ces.2012.02.026>
- [96] MORAVKAR, K. K., D. S. SHAH a A. G. MAGAR ETC. Assessment of pharmaceutical powders flowability and comparative evaluation of lubricants on development of gastro retentive tablets: An application of powder flow tester. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* [online]. 2022, **71**, 103-265. ISSN 2588-8943. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103265>
- [97] SUN, Ch. C. Decoding Powder Tableability: Roles of Particle Adhesion and Plasticity. *Journal of Adhesion Science and Technology* [online]. 2012, **25**(4-5), 483-49. ISSN 2588-8943. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1163/016942410X525678>
- [98] MOHAMMED, H., B.J. BRISCOE a K.G. PITT. The intrinsic nature and the coherence of compacted pure pharmaceutical tablets. *Powder Technology* [online]. **165**(1), 11-21 [cit. 20060]. ISSN 1873-328X. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.powtec.2006.03.010>
- [99] DE BOER, A.H., H. VROMANS a G.K. BOLHUIS. Consolidation and compaction of different types of crystalline lactose. *Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition*. 1985, **7**. ISSN 2214-7268.
- [100] VAN DER VOORT MAARSCHALK, K. a K. ZUURMAN ETC. Stress relaxation of compacts produced from viscoelastic materials. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 1997, **151**(1), 27-34. ISSN 2590-1567. Dostupné z: doi:[https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(97\)04889-8](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(97)04889-8)
- [101] BRISCOE, B.J. a M.S. ANUAR. Detrimental consequences of the Paracetamol tablet elastic relaxation during ejection. *Drug Development and Industrial Pharmacy* [online]. 2010, **36**(8), 972-979. ISSN 1520-5762. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.3109/03639041003610807>

[102] SUN, Ch.C. Dependence of ejection force on tableting speed—A compaction simulation study. *Powder Technology* [online]. 2015, **279**, 123-126. ISSN 1873-328X. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.powtec.2015.04.004>

[103] BEKUECHUKWU, U., Y.L. LAP a Y. CHIA-YI. A mechanistic study on tablet ejection force and its sensitivity to lubrication for pharmaceutical powders. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2018, **543**(1-2), 234-244 [cit. 2023-08-18]. ISSN 2590-1567. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.03.064>

[104] TAKEUCHI, H. a S. NAGIRA ETC. Effect of lubrication on the compaction properties of pharmaceutical excipients as measured by die wall pressure. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* [online]. 2005, **15**(2), 177-18. ISSN 2588-8943. Dostupné z: doi:[https://doi.org/10.1016/S1773-2247\(05\)50023-6](https://doi.org/10.1016/S1773-2247(05)50023-6)

[105] KUCK, J. a J. BREITKREUTZ. Impact of lubrication on key properties of orodispersible minitables in comparison to conventionally sized orodispersible tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [online]. 2022, **180**, 71-80. ISSN 1873-3441. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2022.08.023>

[106] MAHROUS, G. M. a M. A. IBRAHIM ETC. Application of a quality-by-design approach for utilizing sodium stearyl fumarate as a taste-masking agent in dextromethorphan hydrobromide orally disintegrating tablets. *Pharmaceutical Development and Technology* [online]. 2019, **24**(6), 711-719. ISSN 1097-9867. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1080/10837450.2019.1579228>

[107] PATEL, N.K. a A. H. UPADHYAY ETC. An evaluation of microcrystalline cellulose and lactose excipients using an instrumented single station tablet press. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 1994, **110**(3), 203-210. ISSN 2590-1567. Dostupné z: doi:[https://doi.org/10.1016/0378-5173\(94\)90242-9](https://doi.org/10.1016/0378-5173(94)90242-9)

[108] SVAČINOVÁ, Mgr. Petra. *Vliv kluzných látek na viskoelastické parametry lisovacího procesu*. Hradec Králové, 2015. Disertační práce. Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova.