



**FARMACEUTICKÁ FAKULTA
V HRADCI KRÁLOVÉ**
Univerzita Karlova

Katedra Farmaceutické technologie

Hodnocení lubrikačního efektu mezoporézních silikátů
Evaluation of the lubrication effect of mesoporous silicates

Diplomová práce

Hradec Králové, 2024

Gabriela Borůvková

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

Chtěla bych z celého svého srdce poděkovat své školitelce doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D. za odborné vedení mé práce, její cenné rady, vstřícnost a trpělivost. Ráda bych také poděkovala Sebastienovi Baileymu za uvedení do řešené problematiky a zaškolení do práce s tabletovacím lisem a mísičem Turbula®. Mé poděkování patří také laborantkám paní Janě Fendrichové a paní Evě Berné za pomoc při navažování vzorků k lisování.

Na závěr bych také chtěla poděkovat své rodině a svým blízkým za neskonalou podporu a trpělivost během studia.

Obsah

1	Abstrakt.....	6
2	Abstract.....	7
3	Seznam zkratek	8
4	Zadání	10
5	Úvod	11
6	Teoretická část.....	12
6.1	Lubrikanty	12
6.1.1	Stearan hořčnatý	13
6.1.2	Mezoporézní silikáty	14
6.2	Testování sypných vlastností práškových látek.....	17
6.3	Konsolidační chování.....	22
6.4	Lisování tablet	23
6.4.1	Příklady faktorů ovlivňujících lisování	24
6.4.2	Záznam síla-dráha	25
6.4.3	Ejekční síla.....	27
6.5	Vlastnosti tablet	28
6.5.1	Rozpadavost.....	28
6.5.2	Pevnost tablet	29
6.5.3	Oděr.....	30
6.6	Ibuprofen	31
7	Experimentální část	33
7.1	Použité suroviny	33
7.2	Použité přístroje	33
7.3	Použité metody	33
7.3.1	Příprava směsí.....	33
7.3.2	Měření sypné a setřesné hustoty	35
7.3.3	Měření rychlosti sypání	36

7.3.4	Lisování tablet.....	36
7.3.5	Hodnocení vlastností tablet.....	38
8	Výsledky a diskuse	40
8.1	Sypné vlastnosti směsí	40
8.2	Lisovatelnost směsí.....	45
8.3	Ejekční síla	48
8.4	Vlastnosti tablet	53
9	Závěry	61
10	Použitá literatura.....	63

1 Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutická technologie
Školitel: doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.
Konzultant: Sebastien Bailey
Posluchač: Gabriela Borůvková
Název diplomové práce: Hodnocení lubrikačního efektu mezoporézních silikátů

Výroba tablet vyžaduje usnadnění vysouvání tablety z matrice, k čemuž se používají pomocné látky zvané lubrikanty. Tato práce hodnotí lubrikační efekt mezoporézních silikátů Neusilin® US2 (NUS) a Aeroperl® (AE) v koncentraci 0,5 a 5 %. Modelová tabletovina složená z mikrokrytalické celulosy a laktosy monohydrátu v poměru 1:1 byla připravena v mísiči Turbula®. Byly připraveny směsi obsahující NUS nebo AE, případně v kombinaci s přísávkem 1 % magnesium stearátu. Sypné chování směsí bylo testováno pomocí hodnocení sypné hustoty, setřesné hustoty, Hausnerova poměru a dynamiky konsolidace. Ze směsí se následně vylisovalo 30 tablet a hodnotil se lisovací proces a ejekční síla; byl hodnocen oděr, pevnost v tahu a rozpadavost tablet. Výsledky byly porovnány se směsmi tabletovin, do kterých byla přidána vysoká koncentrace léčiva. U testovaných mezoporézních silikátů nebyl pozorovaný požadovaný lubrikační efekt; jedinou výjimkou byla směs lubrikantů 0,5 % AE v kombinaci s magnesium stearátem.

2 Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of:	Pharmaceutical Technology
Mentor:	doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.
Consultant:	Sebastien Bailey
Student:	Gabriela Borůvková
Title of Thesis:	Evaluation of the lubrication effect of mesoporous silicates

The tablet production requires facilitation of ejection of tablet out of die for which are used excipients called lubricants. This thesis evaluates the lubrication effect of mesoporous silicates Neusilin® US2 (NUS) and Aeroperl® (AE) in concentration 0.5 and 5 %. The model tableting mixture composed of microcrystalline cellulose and lactose monohydrate in a ratio of 1:1 was prepared in a Turbula® mixer. The mixtures containing NUS or AE, respectively, were prepared, alternatively in the combination with addition of 1 % magnesium stearate. By the evaluation of bulk density, tapped density, Hausner ratio, and consolidation dynamics, the flow properties of mixtures were tested. Afterwards, 30 tablets were compressed from the mixtures, and the compression process and ejection force were evaluated. Then, the compressed tablets were evaluated for friability, tensile strength, and the disintegration time. The results were compared with the tableting mixtures containing a high concentration of a pharmaceutical active substance. Apart from the lubricant mixture 0.5 % AE in the combination with magnesium stearate, no required lubricant effect of mesoporous silicates tested was observed.

3 Seznam zkratek

Zkratka	Jednotka	Význam
0,5AE	-	Aeroperl v 0,5% koncentraci
0,5NUS	-	Neusilin US2 v 0,5% koncentraci
5AE	-	Aeroperl v 5% koncentraci
5NUS	-	Neusilin US2 v 5% koncentraci
α	°	Sypný úhel
a	-	Materiálová konstanta z Kawakitovy rovnice
AE	-	Aeroperl
b	-	Materiálová konstanta z Kawakitovy rovnice
CI	%	Index stlačitelnosti
d	mm	Průměr tablet
d _b	g/ml	Sypná hustota
d _t	g/ml	Setřesná hustota
DT	s	Doba rozpadu
E ₁	J	Energie spotřebovaná na tření (předlisování)
E ₂	J	Energie spotřebovaná na plastickou deformaci
E ₃	J	Energie spotřebovaná na elastickou deformaci
E _{lis}	J	Součet E ₂ a E ₃
E _{max}	J	Součet E ₁ , E ₂ a E ₃
EF	N	Ejekční síla
F	N	Destrukční síla
Fr	%	Oděr
h	mm	Výška tablet
HR	-	Hausnerův poměr
IBU	-	Ibuprofen
L	-	Laktosa monohydrát
MCC102	-	Mikrokrystalická celulosa pH 102
MCC/L	-	Směs mikrokrystalické celulosy a laktosy monohydrátu 1:1
MgSt	-	Stearan hořečnatý

NUS	-	Neusilin US2
p	MPa	Lisovací tlak
Q	g/s	Rychlost sypání
R	-	Objemová redukce prášku z Kawakitovy rovnice
SD	-	Směrodatná odchylka
TS	MPa	Pevnost v tahu
V ₀	ml	Sypný objem
V _f	ml	Setřesný objem

4 Zadání

Diplomová práce se bude zabývat hodnocením vybraných mezoporezních silikátů Neusilin® US2 a Aeroperl® v koncentraci 0,5 % nebo 5 % na sypné, konsolidační a kompaktační chování modelové směsi plniv (mikrokrystalická celuloza a laktosa monohydrát 1:1). Bude také studován vliv kombinace 1% stearanu hořečnatého s přísávkem silikátu na tyto vlastnosti, včetně tabletovin obsahujících modelové léčivo ibuprofen ve vysoké koncentraci (80 %) . Dílčí cíle je možné shrnout následovně:

- hodnocení sypné a setřesné hustoty směsí
- hodnocení dynamiky konsolidace
- hodnocení lisovacího procesu (metoda síla-dráha) a ejekční síly
- hodnocení vlastností tablet

Literární přehled se mimo jiné detailněji zaměří na využití mezoporezních silikátů v pevných lékových formách a vliv lubrikantů na vlastnosti tabletovin a výsledných tablet.

5 Úvod

Lubrikace je ve farmaceutické výrobě důležitým procesem. Je nezbytná u farmaceutických operací, jako je míchání, lisování, výroba tablet nebo plnění tobolek. Farmaceutické lubrikanty jsou látky přidávané do tabletových a tobolkových formulací v malém množství (obvykle 0,25 % – 5,0 %), aby se zlepšily vlastnosti směsí při zpracování prášku. Snižují tření na rozhraní mezi povrchem tablety a stěnou matrice, takže opotřebení razníků a matric je sníženo; zabraňují přilepení tablet k povrchům razníku a také přilepení tobolek k dávkovačům.¹

Mazadla také mohou ovlivnit tok prášku. Po smíchání malých částic aktivních farmaceutických složek (API) s jinými pomocnými látkami může adhezní síla mezi částicemi významně snížit sypanost prášku zvýšením tření mezi částicemi. Špatný tok může způsobit nedostatečné promíchání směsí (jednotnost obsahu), což má dopad jak na kvalitu produktu, tak na provoz. Lubrikanty se přidávají k překonání těchto problémů, aby se zlepšil tok prášku snížením tření mezi částicemi.¹

Tato práce se zaměřuje na nové látky ze skupiny mezoporézních silikátů, Neusilin® US2 a Aeroperl®, a zkoumá jejich potenciální použití v oblasti lubrikace pomocí hodnocení sypaných vlastností směsí s těmito látkami, dynamiky konsolidace, lisovacího procesu a vlastností vylisovaných tablet. Kromě samotných látek je pozornost věnována využití jejich směsí s tradičním lubrikantem, stearanem hořečnatým (MgSt).

6 Teoretická část

6.1 Lubrikanty

Lubrikanty, neboli mazadla, jsou látky, které předchází tření mezi stěnami matrice a povrchem tablety při lisování a jejího vytlačování, čehož je dosaženo pomocí vytvoření tenké vrstvy mazadla mezi dvěma povrchy.² Pro účinek mazadel jsou významnými faktory velikost a povrch částic.³

Mazadla se při výrobě tablet můžou použít buď pro vnější nebo vnitřní lubrikaci. Vnější lubrikace je proces, při kterém se lubrikanty nanášejí na povrch lisovacích trnů a matrice. Při vnitřní lubrikaci jsou lubrikanty smíchány s ostatními pomocnými a léčivými látkami a jsou tak součástí tabletoviny.³

Obecně existují čtyři mechanismy lubrikace. Jsou jimi hydrodynamická lubrikace, elastohydrodynamická lubrikace, smíšená lubrikace a povrchová lubrikace.¹ První tři mechanismy souvisí s kapalnými mazadly. Ve farmaceutickém průmyslu je však nejběžnějším mechanismem povrchová lubrikace. Mazadlo při tomto mechanismu vytváří vrstvu mazacího filmu mezi povrchy nebo na rozhraní částic, kdy dochází k pronikání mazadla do povrchových nerovností.¹ Pro povrchovou lubrikaci se používají molekuly s dlouhým řetězcem a aktivními koncovými skupinami (–OH, –NH₂, –COOH, ...). Mezi tato mazadla patří hlavně kyselina stearová a její soli s kovy.¹ Většina lubrikačních látek jsou hydrofobního charakteru a fungují mechanismem povrchové lubrikace.¹ Je u nich známo, že prodlužují dobu rozpadu, čímž snižují rychlost rozpouštění tablet a snižují také jejich pevnost.⁴ To je dáno vytvořením vrstvy mazacího filmu na povrchu částic, který nejen narušuje jejich vazebné síly, ale zabraňuje také průniku vody mezi částice tablety.^{1,3}

Nejčastěji používané lubrikanty tohoto charakteru jsou již uvedené soli mastných kyselin s kovy, jako je stearan hořečnatý (MgSt), stearan vápenatý nebo stearan zinečnatý. Ty jsou odvozené od kyseliny stearové, která se dá použít jako mazadlo i samostatně. Dalšími hydrofobními látkami, které se dají použít jako lubrikanty, jsou kyselina myristová, kyselina palmitová, mastek či stearyl fumarát sodný.^{1,3}

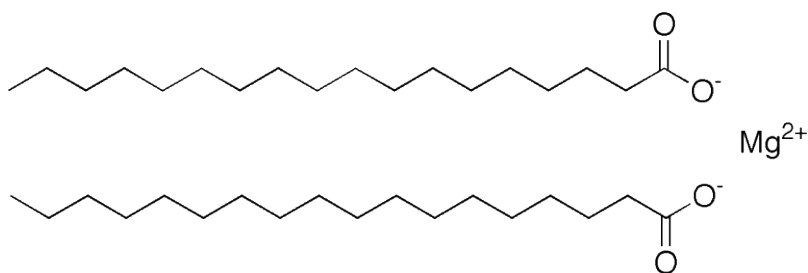
Existují také mazadla hydrofilního charakteru. Mezi tato mazadla patří například polyethylenglykol 4000, laurylsíran sodný, či laurylsíran hořečnatý. Tyto hydrofilní látky mají menší vliv na rozpad i pevnost tablet a na disoluci léčivé látky z tablety.³

6.1.1 Stearan hořečnatý

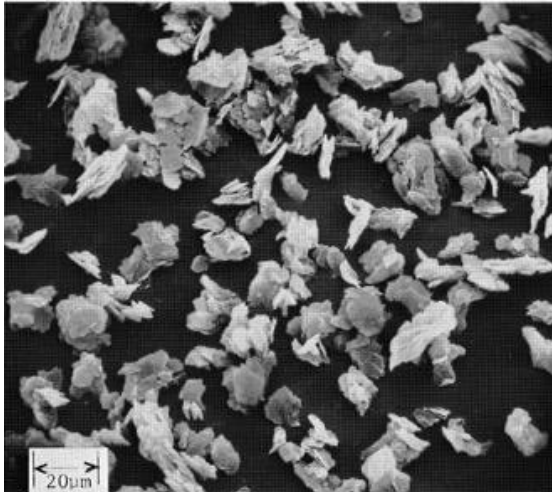
Stearan hořečnatý je velmi jemný lehký bílý prášek s velmi malými precipitovanými nebo mletými částicemi, mastný na omak a je prakticky nerozpustný ve vodě a v ethanolu.⁵ Je nejčastěji používaným mazadlem kvůli jeho účinným vlastnostem snižující tření a lepení a nákladové efektivitě.¹

Jak bylo zmíněno, stearan hořečnatý je hydrofobního charakteru a působí mechanismem povrchové lubrikace.¹ Kromě snižování pevnosti a prodlužování času rozpadu výsledných tablet⁴ také zabraňuje uvolnění léčivé látky z tablety, což může zpomalovat disoluci léčivé látky z pevných lékových forem. V lékových formách se proto používá jeho nejnižší možná koncentrace, která pro dané složení účinkuje.⁶

Stearan hořečnatý má také vliv na lisovatelnost. Jeho vliv však závisí na vlastnostech použitého plniva, hlavně na velikosti a charakteru jeho částic. Vliv stearanu hořečnatého není spojen s mechanismem deformace při lisování prášku, ale ovlivňuje tvorbu vazeb.³



Obr. 1: Vzorec stearanu hořečnatého⁷



Obr. 2: Částice stearanu hořečnatého⁸

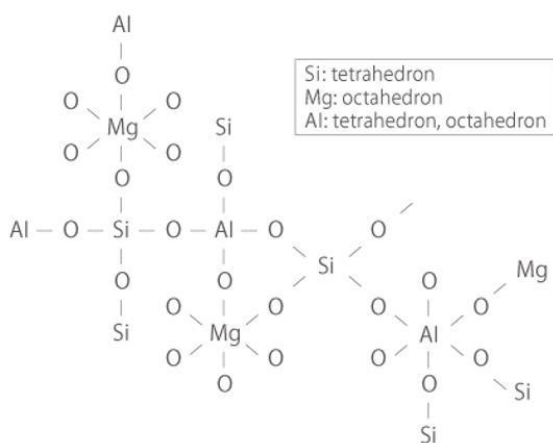
6.1.2 Mezoporézní silikáty

Mezoporézní silikáty jsou anorganické látky, které se vyznačují významným množstvím pórů v mezoporézní velikosti (2-50 nm), velkým specifickým měrným povrchem (až 1500 m²/g) a velkým objemem (až 1,5 cm³/g).⁹ Tyto jejich jedinečné vlastnosti jim umožňují v porovnání např. s amorfním oxidem křemičitým nebo mikroporézními silikáty (např. titanosilikáty, či některé jíly)¹⁰ pojmout větší množství léčiva. Dají se proto použít jako výhodné nosiče léčivých látek s omezenou rozpustností ve vodě ke zlepšení jejich biologické dostupnosti.¹⁰

V současné farmakoterapii vykazuje omezenou rozpustnost ve vodě většina léčiv. Dopusud se jejich nízká biologická dostupnost řešila především zvyšováním rozpustnosti fyzikální či chemickou úpravou účinné látky. Tyto zásahy však často vedou k problémům se stabilitou, registrací i aplikací podávaného přípravku.¹¹ Pro účel zlepšení biologické dostupnosti těchto léčivých látek se začaly vyvíjet moderní lékové systémy,¹¹ pro které byly testovány právě mezoporézní silikáty jakožto nosiče léčivých látek. Mezi tyto silikáty patří např. Neusilin®, Aeroperl®, Syloid®, či Pardeck®.¹⁰ V této práci je pozornost zaměřena zejména na Neusilin® US2 a Aeroperl® a možnost jejich použití jako lubrikantů v tabletách.

Neusilin® US2

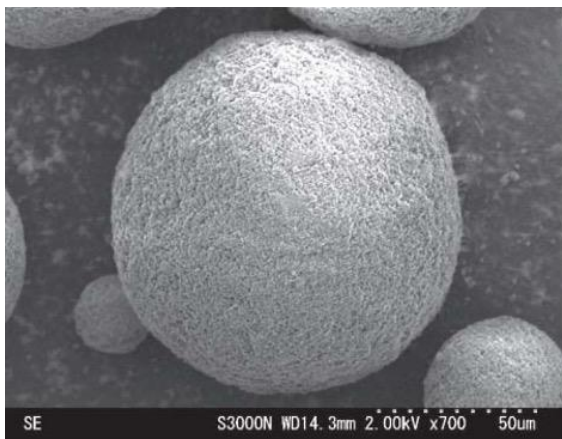
Neusilin® US2 je syntetická, amorfní forma hlinitokřemičitanu hořečnatého ($\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{MgO} \cdot 1,7\text{SiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$). Je to lehký jemný bílý prášek prakticky nerozpustný ve vodě a v ethanolu. Má velký specifický povrch (300 m^2/g), vysokou poréznost a vysokou absorpční kapacitu (3,2 ml/g). Částice Neusilinu® US2 mají kulatý tvar a průměrnou velikost 106 μm .¹²



Obr. 3: Empirický vzorec Neusilinu® US2¹³

Neusilin® US2 vykazuje poměrně nízkou hodnotu Hausnerova poměru – 1,14. Vzhledem k tomu a jeho kulovitým částicím by se očekávalo, že Neusilin® US2 bude vykazovat dobrou sypnost. Při sypání otvorem násypky však bylo zjištěno, že rychlost sypání je paradoxně nízká. Je to spojeno s jeho velmi malou sypnou hustotou 0,16 g/ml .¹⁴ Lehké porézní částice se obtížně sypou vlivem gravitace. Ostatní metody (smyková cela, avalanching) však jeho dobrou sypnost potvrdily.¹⁴

Neusilin® US2 je dostupný ve formě granulátu a s neutrálním pH ¹² a získává se metodou sprejového sušení.¹⁵ Díky jeho výborným absorpčním/adsorpčním schopnostem je společně s dalšími typy Neusilinu® (S1, S2, UFL2)¹² využíván při přípravě amorfních pevných disperzí, při granulaci olejových formulací, nebo také ke zlepšení stability léčivých přípravků (adsorpce vlhkosti).¹⁰ Může také hrát svou roli v tabákových výrobcích, jakožto absorbent zdraví škodlivých aldehydů v cigaretových filtrech.¹⁰



Obr. 4: Částice Neusilin® US2¹³

V publikaci Vraníkové¹⁶ byl Neusilin® US2 testován jako nosič léčivých látek pro formulaci liquisolid systémů (systém kapalina v pevné fázi), což je jedna z moderních technologií spočívající v nasorbování léčiva v kapalné formě na porézní nosič (aluminosilikáty, mikrokrytalická celuloza, atd.). To umožňuje zajištění dostatečné biologické dostupnosti léčiv s omezenou rozpustností.¹⁷ Tato studie ukázala, že díky vysokému specifickému povrchu a vysoké absorpční kapacitě Neusilinu® US2, se tento mezoporézní silikát dá použít pro přípravu liquisolid systémů, jakožto vhodný nosič léčivých látek s omezenou rozpustností ve vodě pro zlepšení jejich biologické dostupnosti.¹⁶

Aeroperl®

Aeroperl® je mezoporézní silikát v podobě bílého prášku, získaný granulací koloidního oxidu křemičitého, s poměrně velkým specifickým povrchem (260-320 m²/g), kyselým pH (3,5-5,5), objemem pórů 1,5-1,9 ml/g, kulatým tvarem částice, průměrnou velikostí částic 26-60 μm a setřesnou hustotou 0,27 g/ml. Sférický tvar částice přispívá k dobrým tokovým vlastnostem, které si zachovává i po naadsorbování vyššího množství kapaliny.¹⁸

Aeroperl® má výborné adsorpční vlastnosti, díky kterým se používá jako nosič kapalných látek nebo jako látka pohlcující vzdušnou vlhkost. Zmíněné adsorpční vlastnosti společně s velkou povrchovou plochou brání také krystalizaci léčiva a

usnadňují jeho uvolňování. Z toho plyne, že použití Aeroperlu® může vést ke zvýšení biodostupnosti špatně rozpustných účinných látek.^{19, 20}



Obr. 5. Částice Aeroperl®¹⁸

6.2 Testování sypných vlastností práškových látek

Při farmaceutické výrobě se velmi často pracuje s materiály ve formě prášků či granulí. Takovéto materiály se dají zahrnout pod jednotný pojem „partikulární látka“ a používají se pro výrobu pevných lékových forem, kterými jsou tablety, tobolky, perorální prášky či zásypy.²¹

Nejdůležitějším požadavkem na práškové materiály jsou dobré sypné vlastnosti. Mají vliv nejen na transport, manipulaci a skladování, ale i na dávkování účinných či pomocných látek do výsledných léčivých přípravků. Charakterizace sypného chování, popř. jeho ovlivnění, je proto zásadní proces při farmaceutické výrobě pevných lékových forem, jelikož poruchy toku prášku mohou při průmyslovém zpracování vést k provozním problémům a ekonomickým ztrátám.²¹ Mezi nejsledovanější materiálové charakteristiky práškových látek, které ovlivňují sypnost, patří tvar, velikost, porozita a povrch částic. Na sypné chování má také vliv obsah vlhkosti v práškovém materiálu. Obecně platí, že čím více vlhkosti materiál obsahuje, tím je sypnost výrazně horší.²¹ Pro studium sypných vlastností se používá řada metod, které popisuje Český lékopis. Jsou jimi například měření sypné (d_b) a setřesné hustoty (d_t), Hausnerův poměr (HR), Index stlačitelnosti (CI), rychlost sypání otvorem, měření sypného úhlu, či metody smykové cely.⁵

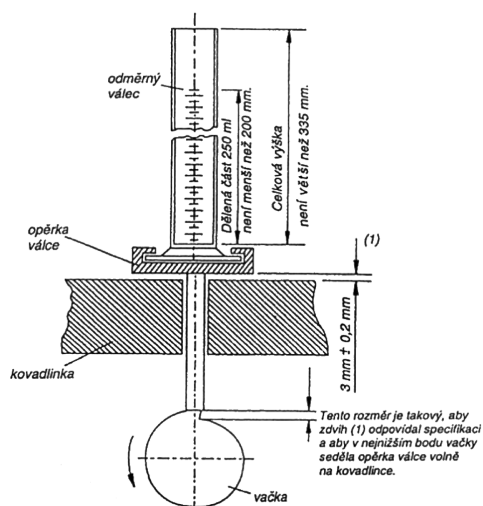
Sypná hustota ($d_b/\rho_{\text{sypná}}$)

Sypná hustota prášku je poměr hmotnosti nesetřeseného vzorku prášku k jeho objemu, zahrnující i volný objem mezi částicemi. Z tohoto důvodu závisí sypná hustota jak na hustotě částic prášku (pevné fáze), tak i na prostorovém uspořádání částic v práškové loži. Sypná hustota se vyjadřuje v gramech na mililitr a může se stanovovat třemi metodami.⁵

První metoda spočívá v měření objemu vzorku prášku o známé hmotnosti za použití vysušeného 250ml odměrného válce. Druhou metodou se stanovuje naopak hmotnost prášku o známém objemu prošlého volumetrem do nádobky a třetí metoda se provádí s měřicí nádobkou, do které se práškový vzorek nechá volně téct, dokud nepřeteče a určí se jeho hmotnost.⁵

Setřesná hustota ($d_t/\rho_{\text{setřesná}}$)

Setřesná hustota se získává mechanickým sklepáváním odměrného válce nebo nádobky obsahující vzorek prášku. Metoda spočívá v tom, že se nejprve zaznamená počáteční objem nebo hmotnost prášku a poté se odměrný válec (nebo nádobka) mechanicky sklepává. Objem nebo hmotnost se odečítá, dokud jsou pozorovány další malé změny objemu a hmotnosti.⁵



Obr. 6: Zařízení pro setřesení vzorku prášku⁵

Index stlačitelnosti (CI) a Hausnerův poměr (HR)

Stanovení indexu stlačitelnosti (lisovatelnosti) a s tím úzce spojeného Hausnerova poměru jsou jednoduché, rychlé a oblíbené metody k charakterizaci toku prášku. Index stlačitelnosti a Hausnerův poměr se stanovují výpočtem z celkového a ze setřesného objemu prášku nebo alternativní metodou z vypočtených hustot dle níže uvedených rovnic.⁵

$$CI = 100 \cdot \frac{V_0 - V_f}{V_0} \quad (1)$$

$$CI = 100 \cdot \frac{d_t - d_b}{d_t} \quad (2)$$

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

$$HR = \frac{d_t}{d_b} \quad (4)$$

CI = Index stlačitelnosti

HR = Hausnerův poměr

V_0 = Sypný objem

V_f = Setřesný objem

d_b = Sypná hustota

d_t = Setřesná hustota

V Tab. 1 jsou uvedeny hodnoty CI a HR a k nim příslušné tokové vlastnosti. CI se udává v procentech a dle lékopisu se charakter toku s CI pod 10% považuje za vynikající a nad 30 % špatný. Co se týká HR, je to číselné vyjádření tokových vlastností, kdy nejlepší sypnost je v rozmezí HR 1 - 1,1 a u látek s HR vyšším než 1,45 jsou tokové vlastnosti považovány za velmi špatné. Z uvedených hodnot lze odvodit, že pro dobré tokové vlastnosti by měl být rozdíl mezi zdánlivou sypnou a setřesnou hustotou co nejnižší.⁵

Tabulka 1: Stupnice toku prášku⁵

Index stlačitelnosti (%)	Charakter toku	Hausnerův poměr
1-10	Výborný	1,00-1,11
11-15	Dobrý	1,12-1,18
16-20	Přiměřený	1,19-1,25
21-25	Průměrný	1,26-1,34
26-31	Špatný	1,35-1,45
32-37	Velmi špatný	1,46-1,59
>38	Velmi, velmi špatný	>1,60

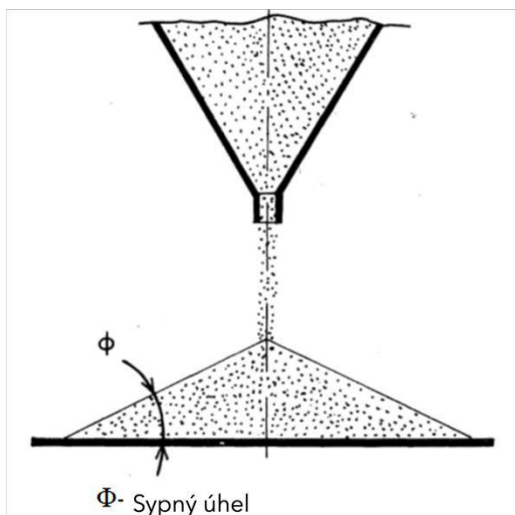
Sypný úhel

Sypný úhel α se běžně používá k charakterizaci tokových vlastností pevných látek. Při jeho stanovení se měří konstantní prostorový úhel kužele, který vznikne nasypáním materiálu na základnu. U vytvořeného kužele se změří jeho výška a následně se dle rovnice (5) vypočítá sypný úhel ve stupních.⁵

$$\operatorname{tg}(\alpha) = \frac{\text{výška}}{0,5 \cdot \text{základna}} \quad (5)$$

α = sypný úhel

Sypný úhel úzce souvisí se třením částic prášku mezi sebou nebo s odporem v pohybu částic mezi sebou. U výsledků měření však byly zaznamenány experimentální obtíže, které vznikají díky tomu, že při tvoření kužele materiálu dochází k jeho segregaci a konsolidaci (zhuťňování) nebo k provzdušňování prášku, proto se výsledky této zkoušky používají také k předvídání výrobních problémů.⁵



Obr. 7: Měření sypného úhlu²²

V Tab. 2, která byla převzata z Českého lékopisu, jsou uvedeny hodnoty sypného úhlu a tokové vlastnosti k nim příslušné. Látky, které mají sypný úhel pod 30° se považují za výborně tekoucí. Naproti tomu látky se sypným úhlem nad 55° mají velmi špatnou sypnost. Z uvedených hodnot lze tedy odvodit, že čím je hodnota sypného úhlu nižší, tím jsou tokové vlastnosti prášku lepší.⁵

Tabulka 2: Tokové vlastnosti a odpovídající sypný úhel⁵

Toková vlastnost	Sypný úhel (ve stupních)
Výborná	25-30
Dobrá	31-35
Přiměřená (není nutná pomoc)	36-40
Průměrná (může se zadržovat)	41-45
Špatná (nutné třepání, vibrace)	46-55
Velmi špatná	56-65
Velmi, velmi špatná	>66

Rychlost sypání otvorem násypky

Měření rychlosti sypání otvorem násypky je vhodné pouze pro volně sypné materiály. Obvykle se měří jako hmotnostní rychlost sypání, tedy hmotnost práškového vzorku, který se vysypal za časový interval z některého z mnoha typů zásobníků (válců,

nálevky, násypky). Výsledky měření rychlosti sypání vždy závisí na použité metodě a ovlivňují je průměr a tvar otvoru, či materiál zásobníku (kov, sklo, plast). Lékopis poukazuje na to, že vliv na použité metody může mít také výška práškového lože.⁵ Podle principu, který je znám jako teorie přesýpacích hodin, však platí, že pokud je výška práškového lože mnohem větší než průměr násypky, je rychlost sypání na této výšce nezávislá.²³ Obecně rychlost sypání závisí rovněž na velikosti částic a hustotě materiálu.²¹ Kvůli závislosti na použité metodě však není dostupná žádná obecná míra pro sypnost.⁵ Kontinuální sledování toku prášku je velmi důležité, protože i ve volně tekoucích materiálech bylo pozorováno pulzující tokové chování.⁵

6.3 Konsolidační chování

Konsolidace prášku je proces, při kterém dochází k přeuspořádání částic v práškovém loži. Probíhá za současného zmenšování objemu materiálu díky redukci pórů mezi částicemi a vytěsnění vzduchu.²⁴ Obvykle se zjišťuje měřením sypné a setřesné hustoty po určitém počtu sklepnutí a s využitím Hausnerova poměru či indexu stlačitelnosti lze poté zjistit míru změny objemu mezi začátkem a koncem konsolidačního procesu.²⁴ Je to tedy závislost Hausnerova poměru (HR) či indexu stlačitelnosti (CI) na počtu sklepnutí a úzce souvisí s tokovými vlastnostmi.

Proces konsolidace je závislý na vlastnostech jednotlivých částic, ale také na frekvenci a síle vibrací, které na daný materiál působí.²⁵ Z toho plyne, že ke sklepávání a zmenšování objemu farmaceutických prášků dochází velmi často již při jednoduché manipulaci, což může negativně ovlivnit procesy při výrobě finálních produktů. Těmito procesy může být například skladování surovin, plnění tobolek nebo matric lisu a lisování.²⁴

Bylo prokázáno, že pro studium přeuspořádání částic v práškovém loži je vhodná dynamika konsolidace. Studuje, po kolika sklepnutích se pozice částice v práškovém loži ustálí. Dynamika konsolidace byla studována například pro několik druhů laktosy a umožnila predikovat úhel vnitřního tření, který vykázal dobrou korelaci s hodnotou zjištěnou pomocí smykové cely. Bylo zjištěno, že i když se většina testovaných vzorků lišila v konečných hodnotách HR jen velmi mírně (Lactopress® granulovaný – 1,21,

Tablettose® 80 – 1,22, GranuLac® 70 – 1,24, SpheroLac 100 – 1,25), dynamika konsolidace byla odlišná.²⁶ Nejrychlejší ustálení částic proběhlo u typu Excipress®, což bylo v souladu s jeho dobrými tokovými vlastnostmi.

Konsolidace byla také často studována v kontextu lisování tablet. K popisu konsolidačního chování se používá Kawakitova rovnice. Vztah mezi zmenšením objemu prášku a použitým lisovacím tlakem je vyjádřen rovnicí (6).²⁷

$$\frac{p}{R} = \frac{1}{a \cdot b} + \frac{1}{a} \cdot p \quad (6)$$

R = objemová redukce práškového materiálu během konsolidace

p = lisovací tlak

a = materiálová konstanta

b = materiálová konstanta

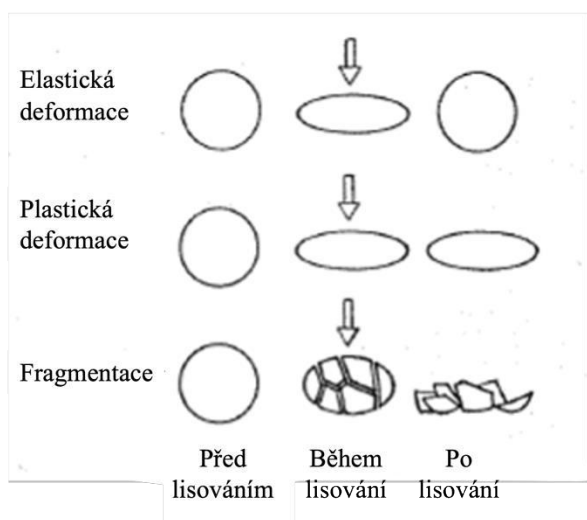
6.4 Lisování tablet

Tablety jsou jednou z nejpoužívanějších a nejoblíbenějších lékových forem. Mají širokou škálu výhod, mezi které patří snadná dostupnost, jednoduché podání, dobrá stabilita, umožnění řízeného uvolňování, dlouhá expirace a nízká cena.²⁸ Vznikají lisováním částic nebo shluků částic v tabletovacím lisu, kde na částice působí lisovací síla.²⁹

Vlastní lisování tablet je složitý děj, který probíhá ve dvou fázích. První fáze je fáze komprese zahrnující předlisování, elastickou deformaci a plastickou deformaci.²⁹ Ve fázi předlisování probíhá redukce interpartikulárních pórů, kdy dochází k vytlačování vzduchu z prostorů mezi částicemi, přičemž se povrchy částic dostávají do přímého kontaktu. Poté nastává fáze elastické deformace. Zde nastává redukce intrapartikulárních pórů a z vnitřních pórů částic se vytlačuje vzduch, přičemž se jednotlivé povrchy do sebe vtlačují. Poté nadchází fáze plastické deformace, kde dochází k fragmentaci a vznikají vazby mezi molekulami nebo částicemi. Plastická deformace je proces nevratný, kdežto u elastické deformace se látka při snížení lisovacího tlaku vrátí do původního stavu. Plastická deformace také zodpovídá za

výsledné fyzikální vlastnosti lisovaných tablet a z hlediska použité energie se jedná o nejnáročnější fázi.^{29, 30}

Druhá fáze lisovacího procesu je relaxace. V této fázi tableta po ukončení působení lisovací síly relaxuje, narůstá její objem a v důsledku eliminování vytvořených vazeb se sníží její pevnost.²⁹ Proto je nezbytné hodnotit vlastnosti vylisků až v určitém časovém odstupu.



Obr. 8: Děje probíhající během lisování³⁰

6.4.1 Příklady faktorů ovlivňujících lisování

Rychlost lisování

Rychlost lisování má vliv na průběh všech fází lisovacího procesu a také na pevnost vylisovaných tablet. Čím větší vliv má deformace na zpevňování tuhé látky, tím větší vliv bude mít rychlost lisování na pevnosti tablet. Platí také, že s rostoucí rychlostí se zkracuje doba potřebná pro tvorbu vazeb a klesá radiální pevnost.^{31, 32}

Velikost a tvar částic

Velikost a tvar částic ovlivňují jak sypanost materiálu, tak proces lisování i výslednou kvalitu tablet; někdy má velikost také vliv na pevnost vylisovaných tablet.³³ S rostoucí velikostí klesají soudržné síly a částice hůře drží pohromadě.²¹ Kvůli změně sypanosti mohou také nastat změny v obsahové stejnoměrnosti tablet.³⁴

Velikost matrice

Na průběh lisování a výslednou kvalitu tablet má také vliv velikost použité matrice. Ta ovlivňuje zejména průměry a výšky tablet, což má za následek také rozdílnou pevnost tablet. Pokud chceme použít různé průměry matrice, musíme upravit lisovací sílu tak, aby byl zachován lisovací tlak a pevnost tablet.³⁵

Vlhkost

Vlhkost obsažená v tabletovině je dalším faktorem, který ovlivňuje proces lisování. U tabletoviny je výhodné, pokud se dosáhne tzv. optimální vlhkosti, která zlepšuje lisovatelnost a také zvyšuje pevnost, protože může přispívat k tvorbě vodíkových a pevných můstků.³⁶ Nadměrná vlhkost však může způsobovat nižší pevnost kvůli blokování tvorby vazeb mezi částicemi; nízký obsah vlhkosti může způsobit víčkování tablet.³⁷

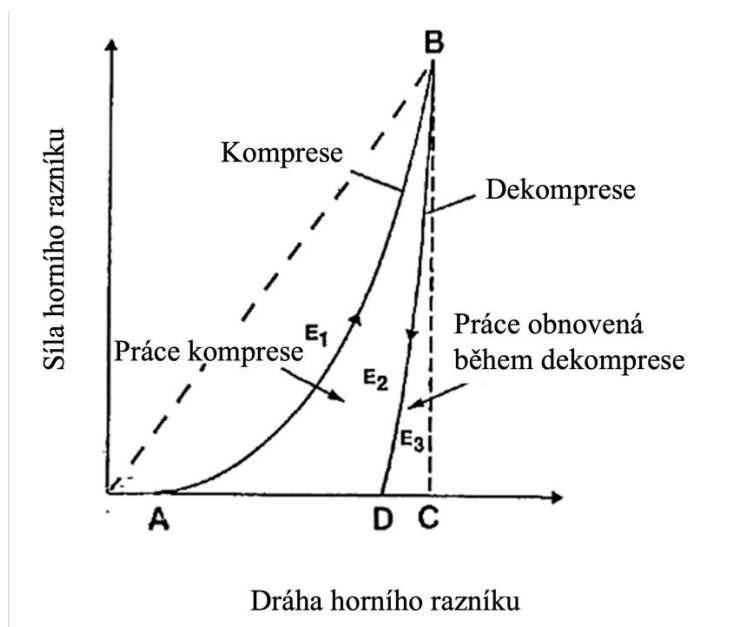
Teplota

Dalším faktorem ovlivňující proces lisování je teplota. Studie, která se zabývala vlivem teploty na lisování, odhalila, že vlastnosti tablet, zejména pevnost, byly znatelně ovlivněny zvyšujícími se teplotami. Během lisování dochází k zahřívání vlivem tření mezi částicemi, plastické a elastické deformaci a fragmentaci. Pokud jsou vazebné vlastnosti směsi špatné, tabletování při zvýšených teplotách by mohlo zlepšit mechanickou pevnost, pokud je teplota skelného přechodu substancí dostatečně nízká.³⁸

6.4.2 Záznam síla-dráha

Měření závislosti mezi dráhou horního razníku a lisovací silou (síla-dráha) je jednou z nejpoužívanějších metod pro studium procesu lisování v průběhu tabletování.³⁹ Tato metoda podává informaci o tom, kolik energie je potřeba pro vylisování tablety.⁴⁰ Když horní razník vstupuje do matrice, kompresní síla plynule roste. Po dosažení nastavené hodnoty, při které se výlisek vyrábí, rychle klesá na výchozí hodnotu. Vzniká tak křivka, pomocí které lze popsat energetický průběh zhutňování. Dodaná

energie je nezbytná pro lisování materiálů a tvorbu pevných výlisků. Plocha pod křivkou odpovídá práci komprese, tj. akumulaci energie.³⁹



Obr. 9: Křivka záznamu síla-dráha³⁰

Na obrázku 9 je znázorněno, jak vypadá křivka záznamu síla-dráha. V bodě A dochází ke kompresi tabletoviny a pokračuje se až do bodu B, kde se dosáhne požadované lisovací síly. V maximu píku, neboli v bodě B dochází k odlehčení trnu a lisovací síla poté začne klesat k nulovým hodnotám až do bodu D. Bod B se poté propojí přímkami s body A a C, čímž se získají plochy, vyjadřující energii v joulech. Z obrázku také můžeme vidět, že záznam síla-dráha popisují tři energie. První energií je E_1 , která charakterizuje fázi předlisování – je to energie spotřebovaná na tření. Druhou energií je E_2 , což je energie plastické deformace. Tato energie je nezbytná pro zhuštění a fixaci lisovaného materiálu do určitého tvaru výlisku. Třetí energií je E_3 , což je energie elastické deformace. Tato energie se uvolní po skončení lisovacího procesu. Součtem všech tří energií se získá parametr E_{max} , který vyjadřuje celkovou energii spotřebovanou během lisovacího procesu.³⁰ Energií spotřebovanou lisovaným materiálem ve fázi komprese, tj. energii fáze elastické a plastické deformace, vyjadřuje parametr E_{lis} , který je součtem energií E_2 a E_3 . Ze základních energií E_1 , E_2 , E_3 se odvozují další pro praxi velmi důležité parametry, jako faktor plasticity a faktor elasticity.²⁹

Profil záznamu síla-dráha je využíván hlavně ke sledování vlastností jednotlivých lisovaných látek, jejich směsí a ke vzájemnému porovnávání chování látek během procesu lisování. Pomocí faktoru plasticity nebo elasticity můžeme usuzovat schopnost deformace jednotlivých materiálů v závislosti na lisovacím tlaku. Záznam síla-dráha lze také využít pro studium vlivu kluzných látek na proces lisování, na jednotlivé energie a na vlastnosti lisovaného materiálu.²⁹

6.4.3 Ejekční síla

Ejekční (vytlačovací) síla EF je síla potřebná k vytlačení tablety z lisovací formy a je běžným parametrem monitorovaným během lisování. Celkově je ejekční síla tablety typicky o jeden až dva řády nižší než hlavní lisovací síla. Pokud je síla pro vysunutí tablety vyšší než síla očekávaná, jež je obvykle posuzovaná na základě zkušeností operátora, je to výstražnou známkou toho, že proces nebo produkt je náchylný k rizikům, jako je víčkování, laminace nebo lepení k razníku.⁴¹

Ejekční síla vzniká z omezení lisované tablety umístěné v matrici, aplikované zbytkovým napětím stěny matrice v radiálním směru. Vytlačení tablety z lisovací formy proto vyžaduje axiální sílu k překonání radiálního omezení. Je zřejmé, že čím je větší radiální vliv stěny a koeficient tření na rozhraní stěny matrice, tím vyšší ejekční síla tablety se zaznamená.⁴¹

Nadměrné tření může tablety poškodit a zkrátit životnost matrice opotřebením.⁴² Aby se tření o stěny lisovací formy při lisování a ejekční síla během vytlačování tablet snížily, přidávají se do tabletových směsí mazadla (lubrikanty).^{4,42} Lubrikanty rovněž při lisování působí jako antiadhezivní látky, což znamená, že také snižují lepení tabletoviny na matrici.¹ V publikaci Al-Karawihho je uvedeno, že tendenci lepit se na matrici má například ibuprofen.⁴³ Navzdory tomuto tvrzení však bylo zjištěno, že tablety s ibuprofenem při lisovacím tlaku 10 kN vykazují poměrně nízkou ejekční sílu (67,9 N).⁴⁴

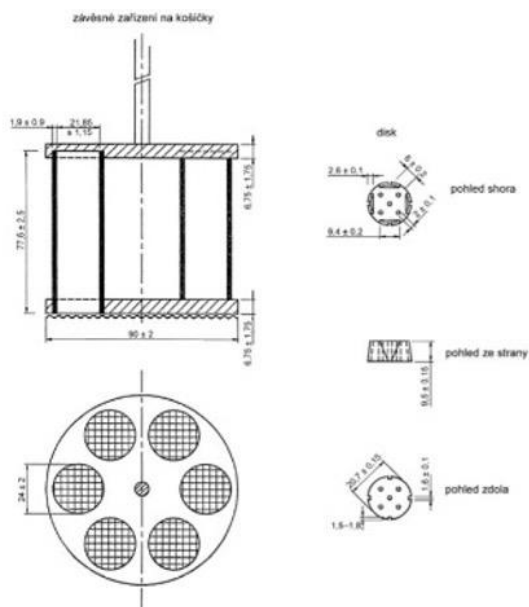
6.5 Vlastnosti tablet

Mazadla jsou tedy běžně součástí tabletových přípravků, jejich přítomnost však může způsobit nežádoucí změny vlastností tablet.⁴ Přítomnost lubrikantů má vliv zejména na rozpadavost a pevnost tablet, které jsou popsány v následujících podkapitolách.

6.5.1 Rozpadavost

Zkouška rozpadavosti je lékopisná zkouška, kterou se zjišťuje, zda se tablety či tobolky za daných experimentálních podmínek rozpadnou v tekutém médiu během předepsané doby.⁵ Úplný rozpad je definován jako stav, kdy na sítku přístroje nezůstane žádný zbytek zkoušené jednotky s výjimkou měkkého zbytku bez patrného pevného jádra nebo kousků nerozpustného potahu tablet, či obalu tobolky.⁵

Lékopis popisuje dvě zkoušky rozpadavosti. Tablety a tobolky s menším rozměrem než 18 mm se testují pomocí zkoušky A, kde se používá závěsné zařízení na košíčky, které se skládá ze šesti průhledných na konci otevřených trubic. U zkoušky B, která je zaměřená na tablety a tobolky většího rozměru než 18 mm, se používá závěsné zařízení pouze se třemi skleněnými trubicemi.⁵



Obr. 10 – Přístroj ke zkoušce rozpadavosti A⁵

Zkouška vyhovuje, pokud se všechny tablety nebo tobolky do předepsaného času úplně rozpadly. Pokud se jedna nebo dvě dávkové jednotky nerozpadly, zkouška se opakuje se dvanácti dalšími dávkovými jednotkami. Vzorek vyhovuje požadavkům, pokud se ne méně než 16 z 18 zkoušených dávkových jednotek rozpadlo.⁵

Je známo, že stearan hořčnatý, který je nejpoužívanějším lubrikantem, je schopen tvořit filmy na částicích jiných pomocných nebo účinných látek v tabletách během míchání abletoviny, a to vede k snížení pevnosti, k prodloužení doby rozpadu a také prodloužené době uvolňování léčiva.⁴⁵

6.5.2 Pevnost tablet

Lékopis popisuje pevnost tablet jako zkoušku odolnosti tablet proti rozdrčení za určitých definovaných podmínek, kde se měří potřebná síla k rozdrčení tablet. Přístroj, ve kterém se měří tato síla, se skládá ze dvou proti sobě postavených čelistí, z nichž se jedna pohybuje směrem ke druhé. Povrchy čelistí jsou kolmé na směr pohybu a plochy čelistí musí být větší, než je plocha kontaktu čelistí s tabletou. Přístroj se kalibruje s přesností na 1 newton.⁵ Z této lékopisné zkoušky vychází i výpočet pevnosti v tahu. Pevnost v tahu je nelékopisná zkouška a lze ji definovat jako maximální napětí, které může materiál vydržet před zlomením.⁴⁶ Ta se spočítá dle následující rovnice (7).

$$TS = \frac{2F}{\pi \cdot d \cdot h} \quad (7)$$

F = destrukční síla v N

d = průměr tablety v mm

h = výška tablety v mm

V předchozí podkapitole bylo již zmíněno, že stearan hořčnatý vytváří během procesu míchání kolem částic film. Tento film narušuje vazebné vlastnosti hostitelských částic tím, že působí jako fyzikální bariéra. Z toho plyne, že tablety se stearanem hořčnatým budou mít nižší pevnost.⁴

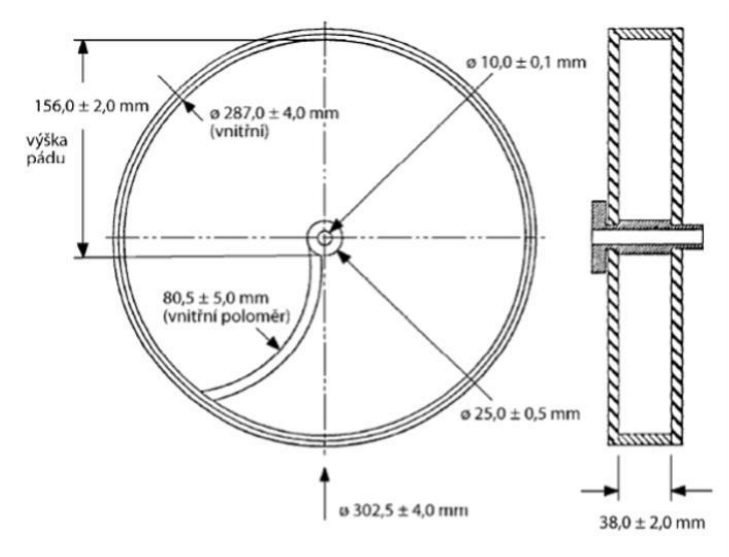
6.5.3 Oděr

Oděr úzce souvisí s pevností tablet. Oděrem se stanovuje odolnost tablet vyrobených lisováním vůči mechanickému namáhání. K této lékopisné zkoušce se používá bubínek zhotovený z průhledného plastu s hladkým vnitřním povrchem, který vyvolává minimum statické elektřiny.⁵

Tablety se převalují při každé otáčce bubínku po přepážce, která vede ze středu bubínku k jeho vnější stěně. Bubínek je nasazen na horizontální ose přístroje, která se otáčí rychlostí 25 ± 1 ot/min. Tablety pak při každé otáčce bubínku kloužou nebo se převalují po přepážce a padají na stěnu bubínku nebo narážejí navzájem na sebe.⁵

Zkouška se obvykle provádí jednou. Pokud jsou ve vzorku tablet po zkoušce přítomné tablety rozbité, rozlomené nebo s odštípnutými částmi, vzorek nevyhovuje zkoušce.⁵

Vzhledem k tomu, že v podkapitole o pevnosti tablet je zmíněno, že film, který vytváří stearan hořecnatý, narušuje vazebné vlastnosti hostitelských částic a snižuje se tak tvrdost tablet, snižuje se tak i odolnost vůči mechanickému namáhání.⁴



Obr. 11 – Přístroj pro stanovení oděru tablet⁵

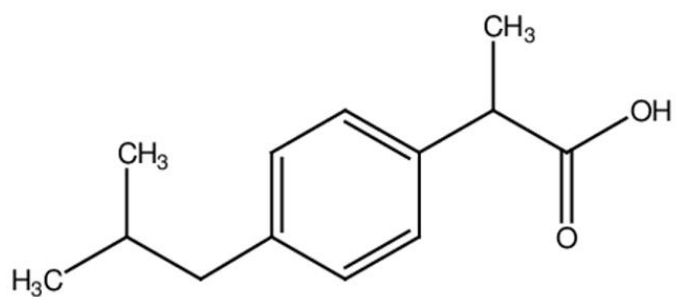
6.6 Ibuprofen

Ibuprofen je jednou z nejpoužívanějších léčivých látek, která patří ke skupině nesteroidních antiflogistik. Je to bílý krystalický prášek, který je prakticky nerozpustný ve vodě, lehce rozpustný v acetonu, methanolu, etheru a dichlormethanu. Rozpouští se ve zředěných roztocích alkalických hydroxidů a uhličitanů.⁵ Částice ibuprofenu mají jehlicovitý tvar se střední velikostí částic 60-85 μm ⁴⁷ a díky tomu mohou ovlivňovat sypné chování, lisovatelnost a vlastnosti tablet. Setřesná hustota je přibližně 0,6 g/ml.⁴⁴

Řadí se mezi deriváty propionové kyseliny a je používán jako analgetikum, antipyretikum a antiflogistikum. Protizánětlivý účinek je dán inhibicí cyklooxygenázy s následnou inhibicí biosyntézy prostaglandinů. Zánět je zmírňován snížením uvolňování mediátorů zánětu z granulocytů, bazofilů a žírných buněk.⁴⁸

Ibuprofen se převážně podává perorálně ve formě tablet. Tabletování ibuprofenu je však náročné kvůli jeho špatné sypnosti a špatné stlačitelnosti stejně jako jeho vysoké tendenci lepit se na matrici.⁴³ Aby se omezilo nebo dokonce zabránilo lepení, mohou být do složení tablety přidány lubrikanty, které působí jako antiadhezivní.¹

V práci zaměřené na efekt směsi lubrikantů na vlastnosti tablet a lisovatelnost tabletoviny bylo zjištěno, že tablety s ibuprofenem lisované při lisovací síle 10 kN, které obsahovaly i směs plniv složenou z mikrokrytalické celulosy a laktosy monohydrátu v poměru 1:1 (MCC/L) vykazují poměrně nízkou ejekční sílu (67,9 N).⁴⁴ Oproti ejekční síle, nezbytné pro směs těchto plniv, ibuprofen ejekční sílu snižoval⁴⁹. Ibuprofen také ovlivňuje vlastnosti výsledných tablet, zejména jejich pevnost a rozpadavost. Bylo zjištěno, že tablety s ibuprofenem vykazují pevnost v tahu mezi 1,0-1,1 MPa (optimální rozmezí 0,53-1,11 MPa⁵⁰), ale jejich oděr je nad požadovaný limit 1 %.^{5, 44} Čas rozpadu tablet s ibuprofenem byl delší než 20 minut a nevyhovoval požadovanému limitu 15 minut.^{5, 44} Přidání látek s lubrikačním efektem však čas rozpadu snížilo.⁴⁴



Obr. 12: Vzorec ibuprofenu⁵¹



Obr. 13: Částice ibuprofenu⁴⁷

7 Experimentální část

7.1 Použité suroviny

Mikrokrystalická celulóza pH 102 (Avicel pH 102, MCC102) Mingtai Chemical Co. Ltd

Laktosa monohydrát (Lactochem®, DFE, Germany)

Neusilin US2 (NUS) Fuji Chemicals Industries Co., Ltd., Japonsko

Ibuprofen (IBU), šarže – C10C-1804067M, Hubei, Čína

Stearan hořčnatý (MgSt) Peter Greven Nederland C.V.

Aeroperl 300 Pharma (AE), Evonik, Nippon Aerosil Co., Ltd, Japonsko

7.2 Použité přístroje

Analytické váhy A&D HR-120 (d = 0,1 mg), A&D Company, Limited, Japonsko

Váhy KERN 440-35N (d = 0,01), KERN & Sohn GmbH, Německo

Mísič Turbula System Schatz, Willy A. Bachofen AG, Maschinenfabrik, Švýcarsko

Testovací přístroj na setřesnou hustotu Erweka SVM 102, Erweka GmbH, Německo

Testovací přístroj na tokové vlastnosti prášků Erweka GTB, Erweka GmbH, Německo

Materiálový testovací přístroj Zwick/Roell Z050, Zwick GmbH&Co, Německo

Matrice Adamus HT

Software tabletovačky testXpert III, Zwick GmbH&Co, Německo

Přístroj na zkoušku rozpadavosti tablet, Erweka ZT 301, Německo

Přístroj na zkoušku pevnosti tablet, Dr. Schleuniger Pharmatron 8M Calibration, Švýcarsko

Přístroj na zkoušku oděru tablet, Sotax FT2, Švýcarsko

7.3 Použité metody

7.3.1 Příprava směsí

Při přípravě směsí jsem postupovala tak, že potřebná množství surovin v gramech jsem navážila na vahách a nasypala jsem je do nádoby vhodné velikosti tak, aby nádoba byla naplněna cca ze 30 % objemu. Jednotlivé suroviny jsem přitom rozdělila na 2-3

stejněměrné části a střídavě vrstvila na sebe (sendvičová metoda). Následně jsem nádobu vložila do mísiče Turbula® a nastavila čas a rychlost otáčení. Rychlost otáčení byla vždy 34 rpm, čas se lišil podle typu směsi a dílčího kroku. Většinou jsem mísila 250-300 g jednotlivých směsí.

Mísení směsí bez léčiva

Připravila jsem směs plniv, která se skládala z mikrokrystalické celulosy (MCC102) a monohydrátu laktosy (L) v poměru 1:1 (MCC/L). V nádobě o objemu 1000 ml jsem směs mísila v mísiči Turbula® po dobu 7 minut. Poté jsem připravila směsi MCC/L a mazadel, tak že po přidavku Neusilinu US2 (NUS), v koncentraci 0,5 % anebo 5 %, jsem mísila 20 minut; stejně jsem postupovala u směsi s Aeroperlem. U směsí obsahujících 1 % stearanu hořečnatého (MgSt), jsem MgSt přidala ke směsi až nakonec a mísila 7 minut.

Mísení směsí s léčivem

Připravila jsem směsi s ibuprofenem v 80% koncentraci. Léčivou látku jsem před mísením vždy nejprve sítovala přes síto s velikostí ok 630 µm, z důvodu odstranění aglomerátů. Ibuprofen jsem mísila s MCC/L po dobu 10 minut, poté jsem postupovala podle použitého lubrikantu, jak je uvedeno výše.

Tabulka 3 uvádí nastavené podmínky mísení.

Tabulka 3: Nastavené parametry mísení

Směsi	Plnivo (MCC/L)	Plnivo + léčivo (MCC/L + IBU)	Směs s Neusilinem US2/Aeroperlem	Směs s MgSt
Čas (min)	7	10	20	7
Rychlost otáčení (rpm)	34	34	34	34



Obr. 14: Mísič Turbula®

7.3.2 Měření sypné a setřesné hustoty

Sypná hustota

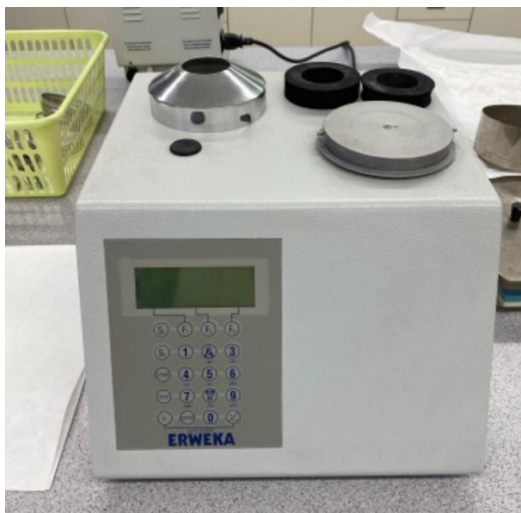
Podle lékopisného článku (ČL 2017, Doplněk 2022, 2.9.34) jsem pro měření použila odměrný válec o objemu 100 ml, do kterého jsem opatrně nasypala zadanou hmotnost jednotlivých směsí (30-40 g) a odečetla objem bez sklepávání (= sypný objem). Poté jsem z použité hmotnosti a naměřeného sypného objemu spočítala sypnou hustotu d_b (g/ml).

Setřesná hustota

Setřesnou hustotu d_t (g/ml) jsem měřila v tomtéž odměrném válci přístrojem na testování setřesné hustoty. Odměrný válec jsem upevnila k přístroji a postupně nastavovala počet sklepnutí až do 1250.

Kromě finální hodnoty sestřesného objemu jsem rovněž hodnotila dynamiku sklepávání nejprve po 2 sklepnutích do 10, následně po 4 do 30 a poté po 40, 50, 100, 250, 500 a 1250 sklepnutích. Měření jsem opakovala pětkrát. Vypočítala jsem průměr a směrodatnou odchylku (SD).

Nakonec jsem z každého dílčího setřesného objemu a použité hmotnosti vypočítala setřesnou hustotu a Hausnerův poměr HR.



Obr. 15: Testovací přístroj na setřesnou hustotu

7.3.3 Měření rychlosti sypání

Pro orientační měření rychlosti sypání Q (g/s) jsem použila 30 g jednotlivých vzorků a přístroj pro měření tokových vlastností prášků s nerezovou kónickou násypkou o objemu 200 ml a otvorem o velikosti 1 cm, v případě špatné sypnosti 1,5 cm. Vzorek jsem nasypala do násypky a po stisku tlačítka Start měřila čas, za který se všechna hmotnost vzorku vysypala z násypky do misky.



Obr. 16: Testovací přístroj na tokové vlastnosti prášků

7.3.4 Lisování tablet

Z jednotlivých připravených směsí jsem následně lisovala 30 tablet. Pro lisování jsem používala lis Zwick/Roell Z050, softwarový program testXpert III, přes který jsem lis

ovládala, a matici Adamus HT. Před lisováním jsem nastavila parametry a přístroj nakalibrovala.

Tabulka 4: Parametry lisování

Vzdálenost přípravků ve výchozí pozici	15 mm
Rychlost nastavení výchozí pozice	200 mm/mm
Lisovací síla (bod zatížení pro zkušební cyklus)	10 kN
Bod odlehčení pro zkušební cyklus	2 N
Horní limit síly	25 kN

Mezi tabletami jsem matici vždy vyčistila isopropylalkoholem.

Každou tabletu jsem lisovala jednotlivě tak, že jsem navážila 0,5 g (s přesností na 0,1 mg) do vážičích lodiček. Do matrice jsem opatrně nasypala navážené množství vzorku a položila jsem ji mezi lisovací trny. Lisovala jsem vždy při lisovací síle 10 kN.

Poté, co jsem tabletu vylisovala, jsem změřila ejekční sílu EF (N), potřebnou k jejímu vytlačení z matrice. Takto jsem pokračovala až do nalisování prvních 10 tablet. U zbývajících 20 tablet jsem prováděla pouze měření energetického profilu lisovacího procesu (záznam síla-dráha).

Tablety jsem označila číslem a uložila do dobře uzavřené nádoby na nejméně 24 hodin před dalším hodnocením.



Obr. 17 a 18: Lis a Matrice Adamus HT

7.3.5 Hodnocení vlastností tablet

Rozpadavost

Rozpadavost DT (s) jsem hodnotila se 6 tabletami, které jsem vložila do košíčků přístroje. Do kádinky jsem naplnila 700 ml destilované vody a vytemperovala ji na 37 ± 2 °C. Poté jsem pověsila košíčky s tabletami na závěsné zařízení a přístroj spustila. Sledovala jsem, za jak dlouho se tablety kompletně rozpadnou a zaznamenala naměřený čas na stopkách. Vypočítala jsem průměr a SD.



Obr. 19: Přístroj na zkoušku rozpadavosti tablet

Pevnost v tahu

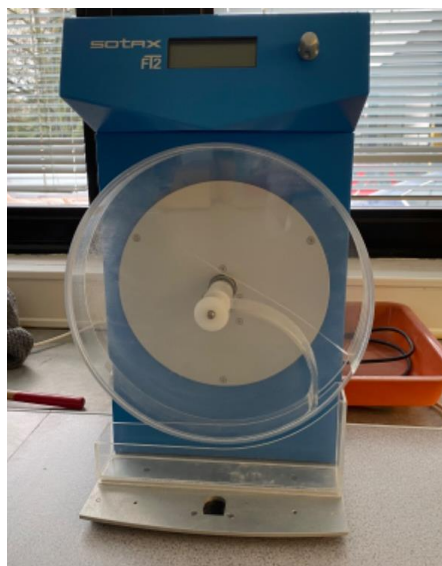
Pro hodnocení pevnosti v tahu jsem použila 5 tablet. Tabletu jsem do přístroje se dvěma čelistmi vložila nejprve vertikálně a změřila výšku, a poté horizontálně a změřila její průměr. Poté jsem tabletu rozdrtila a zaznamenala destrukční sílu v newtonech. Podle rovnice (7), jsem následně vypočítala pevnost v tahu TS v MPa.



Obr. 20: Přístroj na zkoušku pevnosti tablet

Oděr

Oděr jsem hodnotila ve friabilátoru Sotax FT2 se 13 tabletami. Nejprve jsem postupně odstranila prach ze všech tablet štětcem, vložila je do vážící lodičky a zvážila na analytických vahách. Tablety jsem vložila do friabilátoru a vystavila je mechanickému namáhání 4 minuty při 100 otáčkách. Poté jsem odstranila prach a tablety opět zvážila a vyjádřila hodnotu oděru Fr (%) jako procentně vyjádřený úbytek hmotnosti.



Obr. 21: Friabilátor

8 Výsledky a diskuse

Byl sledován vliv mezoporézních silikátů Neusilinu US2 (NUS) a Aeroperlu (AE) jako potenciálních kluzných látek na tokové vlastnosti modelové směsi dvou plniv MCC a laktosy, na proces lisování, ejekční sílu a následně i vlastnosti vylisovaných tablet (oděr, pevnost v tahu a rozpadavost). Z důvodů návaznosti a porovnání výsledků byly některé výsledky převzaty z předešlých prací, zabývajících se tímto tématem.^{49, 44} Tyto výsledky jsou v diplomové práci citovány a ve výsledcích vyznačeny.

Veškerá manipulace s práškem proběhla za teploty místnosti 23 ± 1 °C, při vzdušné vlhkosti 40 ± 5 %.

8.1 Sypné vlastnosti směsí

Mezi hlavní požadavky na práškové materiály patří především dobré sypné vlastnosti, které ovlivňují manipulaci, skladování a transport sypkých látek, ale také dávkování účinných a pomocných látek do léčivých přípravků. Pro charakterizaci sypných a konsolidačních vlastností materiálů je zásadní znát jejich fyzikálně-chemické a mechanické vlastnosti i použité zařízení a metodu měření.²¹

Kluzné látky a mazadla mohou mít na tokové vlastnosti prášku vliv a zlepšovat jeho sypnost, proto byly sypné vlastnosti směsí hodnoceny pomocí měření sypné hustoty d_b (g/ml) a setřesné hustoty d_t (g/ml) a následným vypočítáním Hausnerova poměru (HR). Jako další byla hodnocena i dynamika sklepávání.²⁵

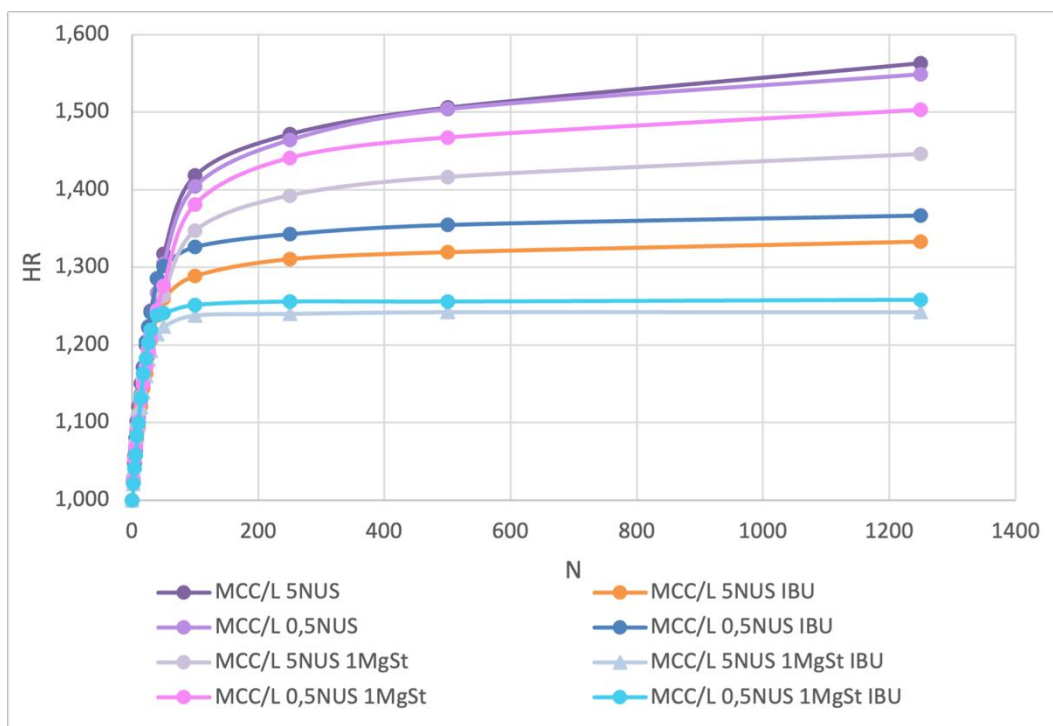
Hodnoty sypné hustoty pro hodnocené směsi shrnuje Tab. 5. V tabulce jsou shrnuty hodnoty finální d_t a HR (po 1250 sklepnutích). Zde můžeme vidět, že hodnoty d_b a d_t a následně HR, mají směsi s NUS s hodnotami HR v rozmezí 1,549-1,563 i s AE s hodnotami HR v rozmezí 1,470-1,527 podle Tab. 1 sypnost velmi špatnou.⁵ U směsi s vyšší koncentrací AE je patrné, že na rozdíl od NUS se HR sice o něco snížil, i tak byla však sypnost špatná. Po přidání 1 % MgSt došlo k mírnému poklesu HR na 1,41-1,50, ale největší pokles HR směsí byl pozorován, když se ke směsím přidal IBU; HR 1,27-1,38 označuje tok průměrný, můžeme tedy říct, že se sypnost s přidáním léčiva zlepšila. Nejlepší sypnost ze všech testovaných směsí mají tedy směsi s obsahem silikátů v kombinaci s 1% přidáním MgSt a IBU s nejnižší HR v rozmezí 1,23-1,26 a charakterem toku přiměřeným až průměrným.⁵

Tabulka 5: Sypné vlastnosti jednotlivých směsí, v závorce směrodatná odchylka (SD)

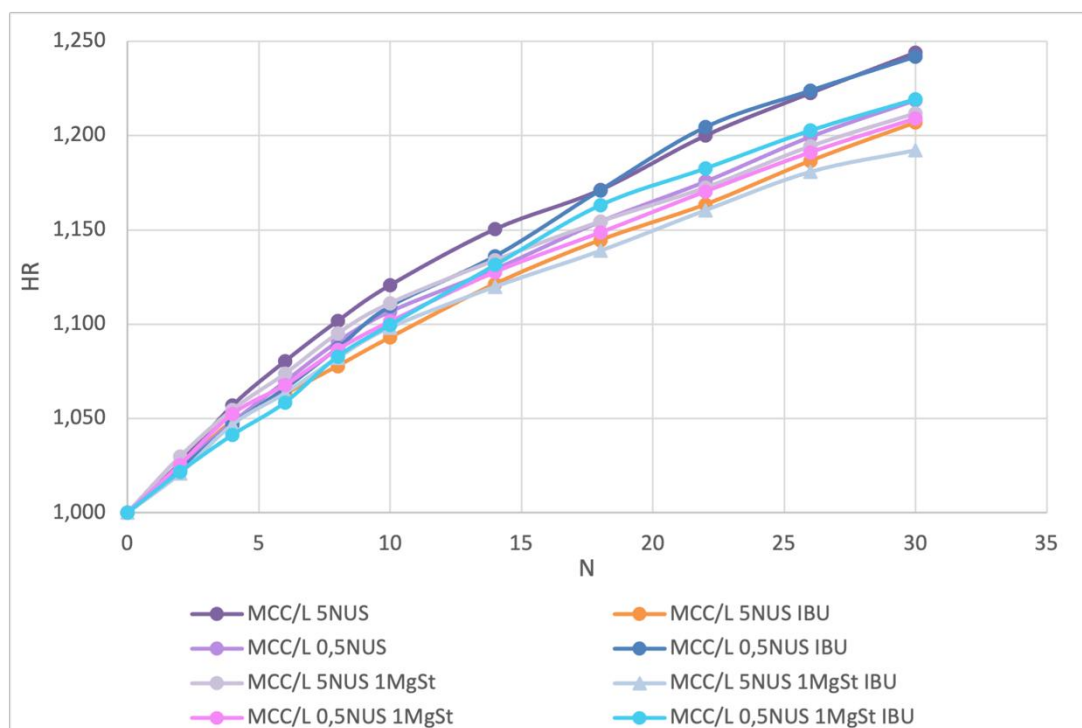
Směsí	d_b (g/ml)	d_t (g/ml)	HR
MCC/L 0,5NUS	0,422 (0,005)	0,653 (0,003)	1,549 (0,023)
MCC/L 5NUS	0,385 (0,006)	0,601 (0,005)	1,563 (0,018)
MCC/L 0,5AE	0,424 (0,003)	0,647 (0,003)	1,527 (0,010)
MCC/L 5AE	0,441 (0,003)	0,648 (0,00)	1,470 (0,010)
MCC/L 0,5NUS MgSt	0,435 (0,005)	0,654 (0,006)	1,503 (0,022)
MCC/L 5NUS MgSt	0,422 (0,010)	0,610 (0,010)	1,446 (0,030)
MCC/L 0,5AE MgSt	0,464 (0,011)	0,645 (0,011)	1,461 (0,032)
MCC/L 5AE MgSt	0,455 (0,004)	0,645 (0,003)	1,418 (0,018)
MCC/L 0,5NUS IBU	0,461 (0,006)	0,629 (0,005)	1,367 (0,026)
MCC/L 5NUS IBU	0,451 (0,005)	0,601 (0,003)	1,333 (0,014)
MCC/L 0,5AE IBU	0,457 (0,003)	0,629 (0,003)	1,378 (0,009)
MCC/L 5AE IBU	0,504 (0,003)	0,638 (0,003)	1,266 (0,010)
MCC/L 0,5NUS MgSt IBU	0,496 (0,004)	0,624 (0,002)	1,258 (0,013)
MCC/L 5NUS MgSt IBU	0,474 (0,003)	0,589 (0,005)	1,242 (0,011)
MCC/L 0,5AE MgSt IBU	0,522 (0,006)	0,647 (0,003)	1,238 (0,014)
MCC/L 5AE MgSt IBU	0,479 (0,005)	0,603 (0,00)	1,259 (0,012)

Jak už bylo dříve zmíněno, kromě sypné a setřesné hustoty byla hodnocena i dynamika sklepávání, tedy změna HR v závislosti na počtu sklepnutí N. Vliv NUS v koncentraci 0,5 % a 5 % na hodnotu HR směsi plniv MCC/L, včetně směsí s přidáním modelovým léčivem IBU a 1% přídavkem MgSt, zachycuje obr. 22; obr. 23 ukazuje detail změn HR jednotlivých směsí na počátku do 30 sklepnutí.

Z obr. 22 můžeme vidět, že u všech směsí s NUS docházelo k největší změně HR na počátku sklepávání, až do 100 sklepnutí, a poté se přeskupování částic ve směsi začalo postupně ustalovat. Mezi částicemi již není tolik volného prostoru, což jejich pohyb brzdí. Směsi obsahující pouze přídavek NUS přecházejí do konsolidovaného stavu pomaleji a podobné chování měly i po 1% přídavku MgSt. Po přidání IBU k NUS probíhá přeskupení v práškovém loži rychleji, nejrychleji konsolidovaného stavu dosáhly směsi NUS v kombinaci s IBU a MgSt (světle modrá, šedá), což je také v souladu s jejich dobrými tokovými vlastnostmi.



Obr. 22: Vliv NUS v 0,5% a 5% koncentraci, IBU a MgSt na Hausnerův poměr v rozsahu 1250 sklepnutí

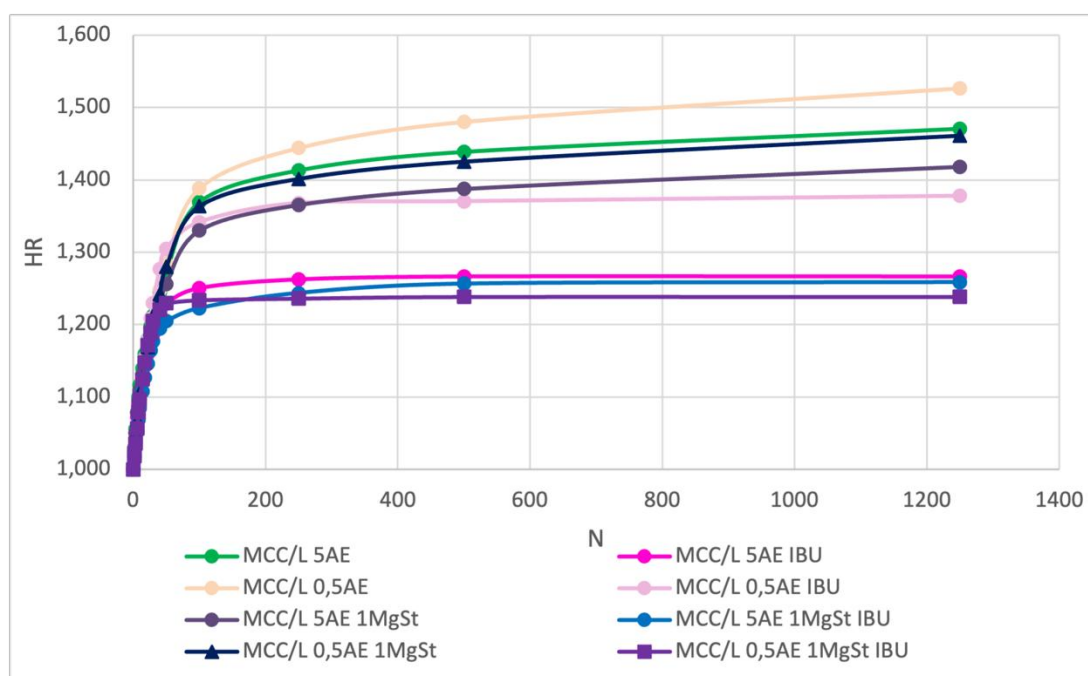


Obr. 23: Detail změn Hausnerova poměru směsí na počátku sklepávání (do 30 sklepnutí)

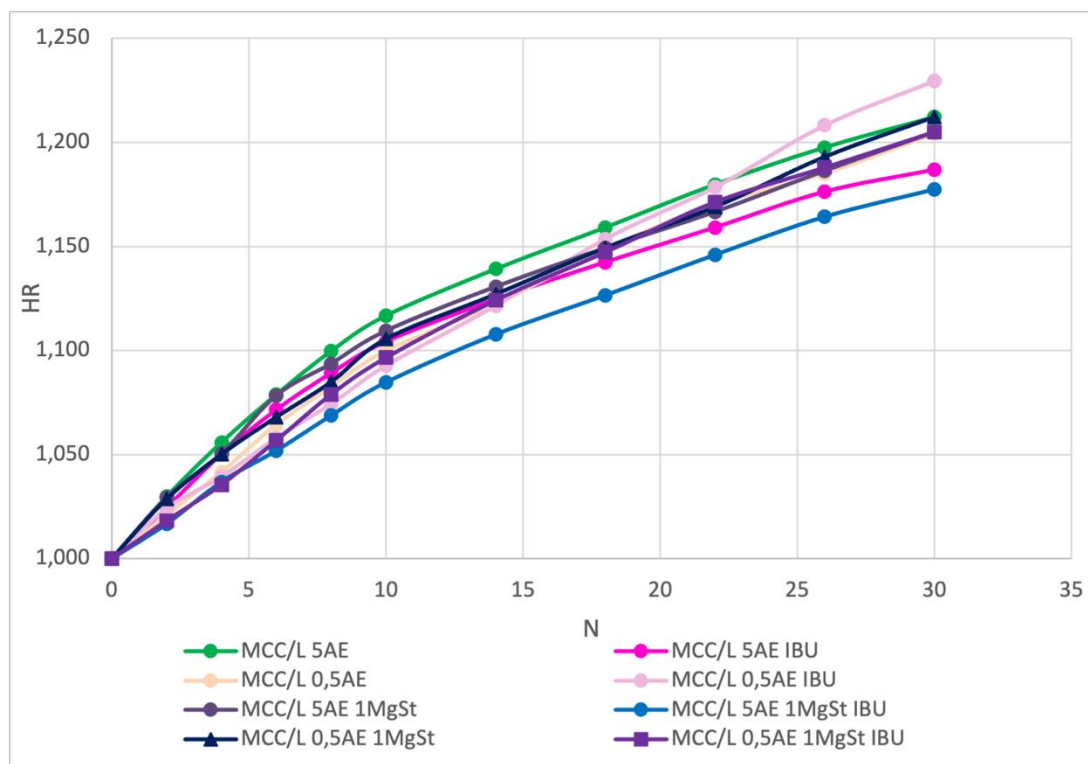
Na základě výsledků můžeme uzavřít, že NUS nemá na sypné vlastnosti modelové směsi plniv vliv a jako kluzná látka se neuplatňuje. Naopak přidání MgSt a zejména IBU sypnost směsi zlepšilo. Celkové zhoršení tokových vlastností směsi by se dalo vysvětlit fragmentací částic NUS a následnou adhezí drobných úlomků na částice MCC102.⁵² V konsolidačním chování je možné pozorovat mezi směsmi rozdíly vyvolané přeuspořádáním částic působením gravitace, kdy malé částice mohou vyplňovat mezery mezi většími částicemi.

Vliv AE v koncentraci 0,5 % a 5 % na HR směsí zachycuje obr. 24; obr. 25 ukazuje detaily změn HR do 30 sklepnutí. AE má velmi podobnou částicovou strukturu jako NUS a výsledky byly podobné jako u směsí s NUS, ve srovnání s NUS je ale vliv AE mnohem výraznější. Rychlejší konsolidace je zřejmá především u směsí s AE a IBU. Detailní chování na obr. 25 ukazuje průběh konsolidace MCC/L 0,5AE IBU, který bylo možné popsat rovnicí lineární regrese (8) s koeficientem determinace $R^2 = 0.9964$.

$$HR = 0.0074 N + 1.0138 \quad (8)$$



Obr. 24: Vliv AE v 0,5% a 5% koncentraci, IBU a MgSt na Hausnerův poměr v rozsahu 1250 sklepnutí



Obr. 25: Detail změn Hausnerova poměru směsí na počátku sklepnutí (do 30 sklepnutí)

Porovnáním s MCC/L 5AE IBU lze říci, že nižší koncentrace AE umožňuje lépe predikovat chování směsi; pravděpodobnou příčinou jsou nižší mezičásticové interakce zpomalující uvolnění vzduchu z interpartikulárních prostor v práškovém loži.⁵³ Tomu nasvědčuje i rozdíl mezi sypnými hustotami těchto směsí (Tab. 5).

Podobně jako u NUS, tokové vlastnosti se zlepšily až s přidáním IBU a MgSt. Z výsledků měření však plyne, že samotný AE má na zlepšení tokových vlastností velmi malý vliv, stejně jako NUS.

Sypnost byla také testovaná měřením hmotnostní rychlosti sypání (g/s) z kónické nerezové násypky. Směsi se nesypaly násypkou o průměru 1 cm ani 1,5 cm, což potvrdilo velmi špatné sypné vlastnosti. Výsledky byly považovány za orientační a dále už měření nebylo prováděno.

8.2 Lisovatelnost směsí

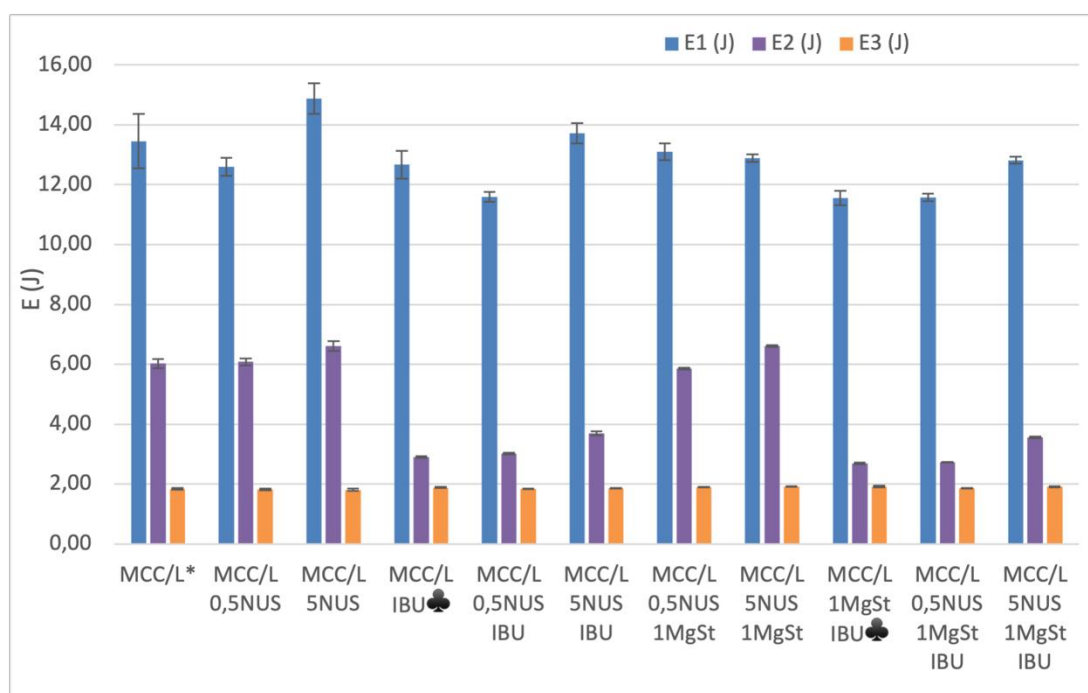
Energetický profil lisovacího procesu se tradičně popisuje záznamem síla-dráha (*Force-displacement*). Lisovací proces charakterizují tři energie – energie spotřebovaná na tření (předlisování) E_1 (J), energie plastické deformace E_2 (J), která je nezbytná pro zhuštění a fixaci lisovaného materiálu do určitého tvaru výlisku, a energie elastické deformace E_3 (J), uvolněná po skončení lisovacího procesu.³⁰ Metodu ilustruje obr. 9. Tyto energie byly při lisování jednotlivých tablet z namísených směsí sledovány a jejich hodnoty shrnuje Tab. 6.

Tabulka 6: Výsledky hodnocení energií procesu lisování u jednotlivých směsí v závorce směrodatná odchylka (SD)

Směsi	E_1 (J)	E_2 (J)	E_3 (J)
MCC/L*	13,46 (0,91)	6,02 (0,16)	1,84 (0,03)
MCC/L 0,5NUS	12,59 (0,30)	6,08 (0,11)	1,81 (0,03)
MCC/L 5NUS	14,88 (0,51)	6,61 (0,16)	1,80 (0,04)
MCC/L 0,5AE	11,94 (0,25)	6,27 (0,05)	1,85 (0,03)
MCC/L 5AE	11,75 (0,46)	6,48 (0,09)	1,84 (0,02)
MCC/L 0,5NUS 1MgSt	13,11 (0,28)	5,86 (0,03)	1,89 (0,01)
MCC/L 5NUS 1MgSt	12,89 (0,13)	6,61 (0,03)	1,91 (0,01)
MCC/L 0,5AE 1MgSt	11,40 (0,23)	5,83 (0,02)	1,92 (0,01)
MCC/L 5AE 1MgSt	12,80 (0,24)	6,18 (0,03)	1,94 (0,01)
MCC/L IBU♣	12,67 (0,46)	2,90 (0,03)	1,88 (0,02)
MCC/L 0,5NUS IBU	11,59 (0,16)	3,02 (0,03)	1,84 (0,01)
MCC/L 5NUS IBU	13,71 (0,34)	3,69 (0,06)	1,86 (0,01)
MCC/L 0,5AE IBU	11,78 (0,13)	2,98 (0,02)	1,84 (0,01)
MCC/L 5AE IBU	12,64 (0,15)	3,48 (0,03)	1,90 (0,01)
MCC/L 1MgSt IBU♣	11,55 (0,24)	2,68 (0,03)	1,92 (0,03)
MCC/L 0,5NUS 1MgSt IBU	11,57 (0,13)	2,73 (0,01)	1,86 (0,01)
MCC/L 5NUS 1MgSt IBU	12,82 (0,12)	3,56 (0,03)	1,91 (0,02)
MCC/L 0,5AE 1MgSt IBU	10,53 (0,10)	2,72 (0,02)	1,89 (0,01)
MCC/L 5AE 1MgSt IBU	13,41 (0,11)	3,29 (0,02)	1,92 (0,01)

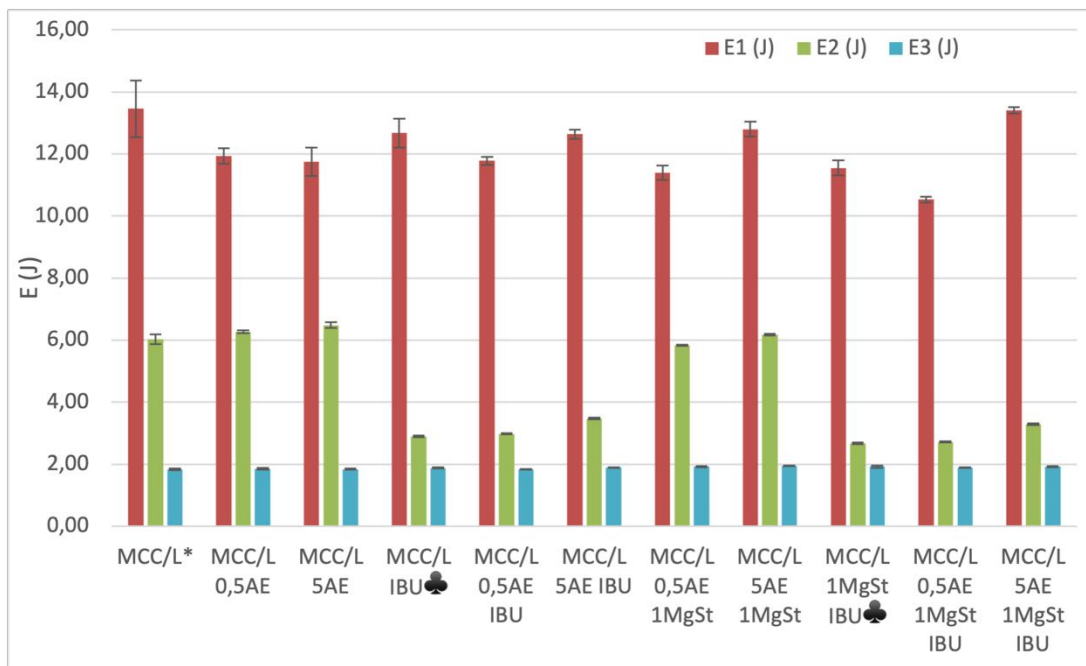
*výsledky převzaty z ⁴⁹, ♣výsledky převzaty z ⁴⁴

Hodnoty energií dílčích změn v průběhu lisovacího procesu u směsí s NUS ukazuje obr. 26. U směsí s NUS byly registrovány vyšší E_1 i E_2 , zejména pro 5% koncentraci, tyto energie nebyly nijak výrazně ovlivněny přidavkem MgSt, naopak MgSt zvýšil elasticitu směsi (E_3 z 1,80 J na 1,91 J). Co se týká vlivu léčiva, je patrné, že IBU snižuje mírně E_1 oproti směsi plniv MCC/L a působí tedy lubrikačně,⁵⁴ snižuje ale především energii E_2 . Tento efekt se uplatnil také u směsí, které obsahovaly kombinaci všech složek (NUS, IBU i MgSt). Nižší energie plastické deformace, kterou tableta zadrží, může znamenat zhoršení vlastností vylisku.⁵⁴



Obr. 26: Vliv směsí NUS v 0,5% a 5% koncentraci na energie lisovacího procesu (*výsledky převzaty⁴⁹, ♣výsledky převzaty⁴⁴)

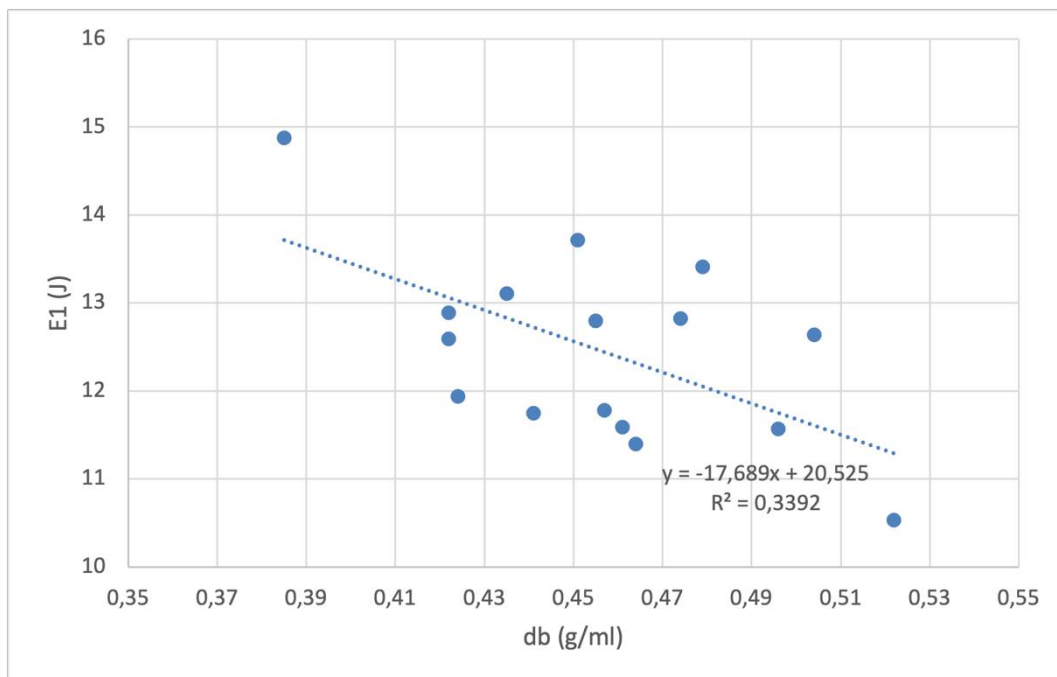
Energie popisující lisovací proces u směsí s AE jsou zachyceny na obr. 27. Hodnoty E_1 byly nižší než u směsí s NUS, naopak mírně vyšší jsou E_2 a E_3 (Tab. 5). Ostatní směsi vykazují obdobné chování jako směsi s NUS. Nejnižší E_1 vykazovaly směsi s 0,5AE v kombinaci s IBU a MgSt, zatímco nejvyšší E_1 vykazovala kombinace 5AE 1MgSt IBU.



Obr. 27: Vliv AE v 0,5% a 5% koncentraci, IBU a MgSt na energie lisovacího procesu (*výsledky převzaty z⁴⁹, ♣výsledky převzaty z⁴⁴)

Podle dosažených výsledků, můžeme říci, že NUS nemá lubrikační efekt. Naproti tomu AE v 0,5% koncentraci určité pozitivní vlastnosti vykazuje.

Obr. 28 zachycuje závislost mezi energií E_1 vynaloženou na přeskupení částic a sypnou hustotou d_b (g/ml) směsí. Lze pozorovat mírný trend (R^2 0,3392) ukazující, že spotřebovaná energie je nejvyšší u směsi s nízkou sypnou hustotou (MCC/L 5NUS) a klesá při vyšší d_b , kdy směs zadržuje méně vzduchu.



Obr. 28: Závislost energie E1 na sypané hustotě d_b (g/ml) všech směsí

8.3 Ejekční síla

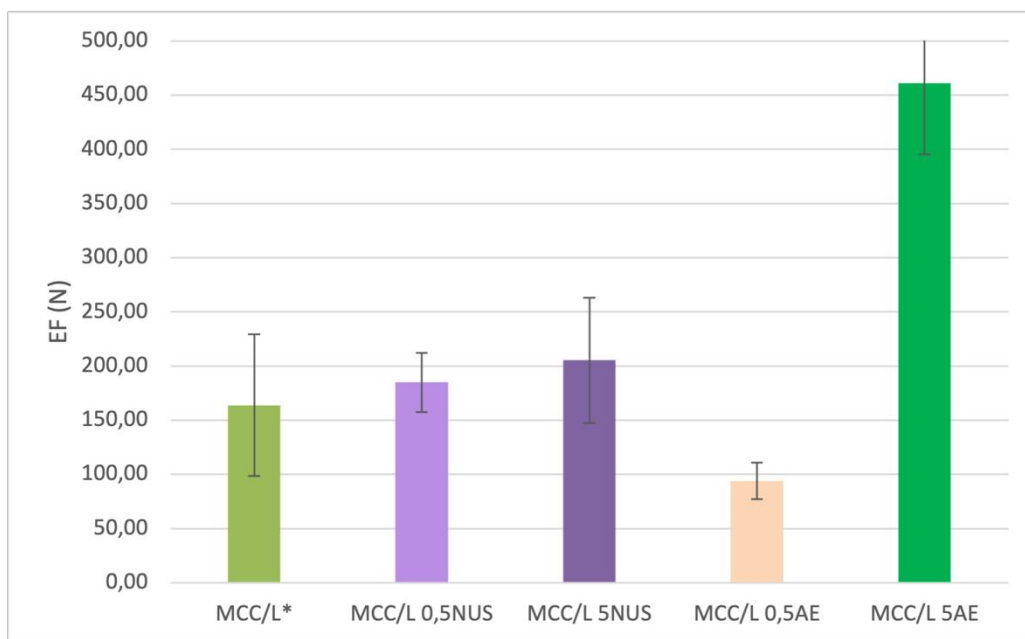
Ejekční síla (EF), jinak vytlačovací síla, by se dala popsat jako síla, která je potřeba k vytlačení tablety z matrice.⁴¹ Vytlačování tablet zjednodušují látky, které snižují tření tabletoviny o stěnu matrice, mazadla (lubrikanty).⁴ Hodnoty EF u směsí MCC/L se silikáty shrnuje Tab. 7. a obrázky 29 – 32.

Tabulka 7: Vytlačovací síla pro tablety, v závorce směrodatná odchylka (SD)

Směsi	EF (N)
MCC/L*	163,88 (65,47)
MCC/L 0,5NUS	184,89 (27,40)
MCC/L 5NUS	205,26 (57,93)
MCC/L 0,5AE	93,97 (17,09)
MCC/L 5AE	461,18 (65,66)
MCC/L 1MgSt*	26,25 (2,41)
MCC/L 0,5NUS 1MgSt	69,27 (3,32)
MCC/L 5NUS 1MgSt	50,91 (4,38)
MCC/L 0,5AE 1MgSt	33,24 (1,87)
MCC/L 5AE 1MgSt	59,23 (5,71)
MCC/L IBU♣	67,88 (4,97)
MCC/L 0,5NUS IBU	111,40 (4,95)
MCC/L 5NUS IBU	131,76 (16,38)
MCC/L 0,5AE IBU	107,70 (3,70)
MCC/L 5AE IBU	156,15 (9,94)
MCC/L 1MgSt IBU♣	52,49 (1,26)
MCC/L 0,5NUS 1MgSt IBU	67,91 (2,01)
MCC/L 5NUS 1MgSt IBU	55,39 (2,08)
MCC/L 0,5AE 1MgSt IBU	44,69 (1,39)
MCC/L 5AE 1MgSt IBU	76,37 (2,26)

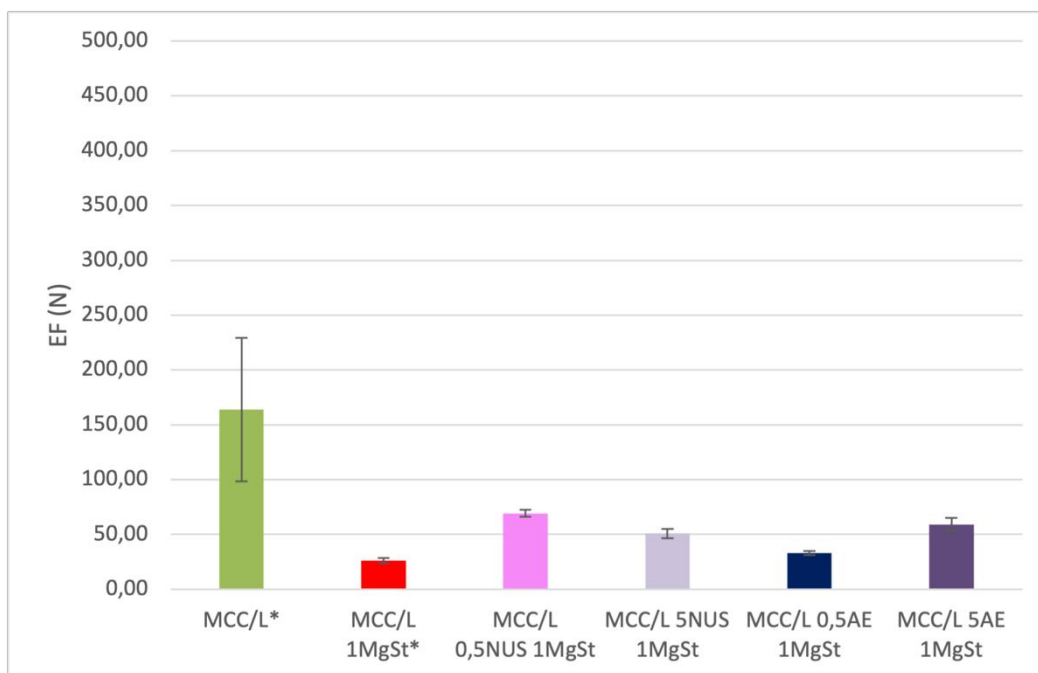
*výsledky převzaty z ⁴⁹, ♣výsledky převzaty z ⁴⁴

Na obr. 29 můžeme porovnat vliv NUS a AE na ejection sílu; pro srovnání je přidána hodnota odpovídající tabletovině ze samotné směsi plniv MCC/L. Hodnota EF pro oba silikáty je vysoká, zejména v 5% koncentraci. Pro tyto vzorky bylo vytlačování tablet z matrice velmi obtížné, jelikož se tablety lepily na povrch matrice; při srovnání obou pomocných látek lze konstatovat, že vytlačování bylo problematictější především pro AE. Naopak v koncentraci 0,5 % AE se EF snížila na 94 N a tablety bylo možné vytlačit z matrice výrazně snáze.



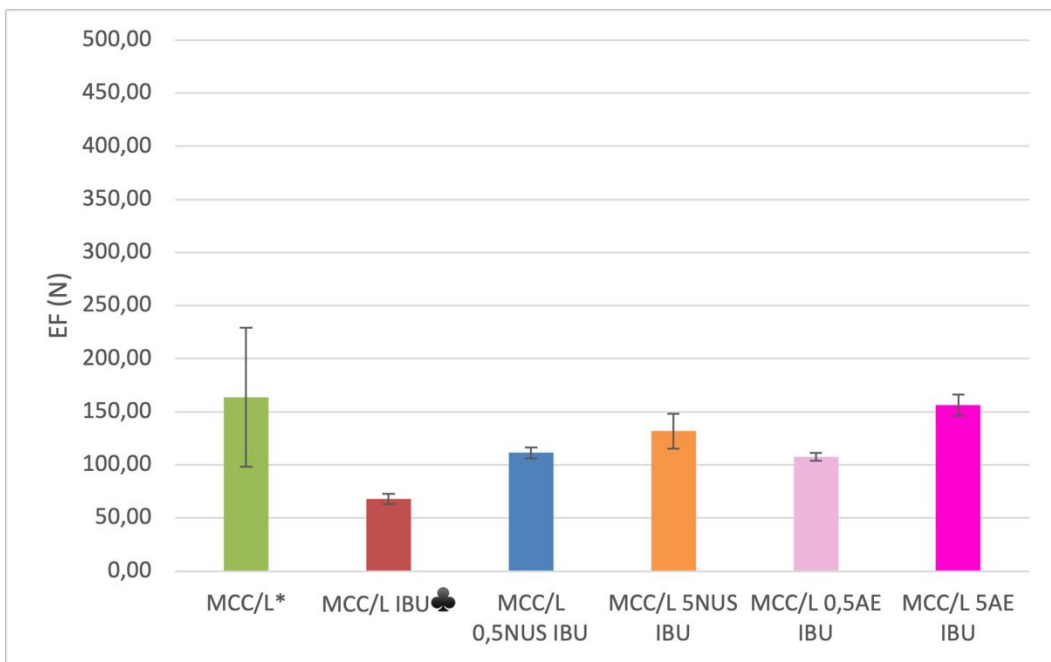
Obr. 29: Vliv NUS a AE v 0,5% a 5% koncentraci na ejekční sílu (EF) (*výsledky převzaty z ⁴⁹)

MgSt je nejběžněji používaným lubrikantem⁵⁵, proto byly testovány směsi, do kterých bylo rovněž přidáno 1 % MgSt. Jeho přidavek ejekční sílu výrazně snížil (26.25 N, obr. 30). Porovnáním účinku silikátů v kombinaci s MgSt je patrné, že nejlepší výsledek vykazuje opět 0,5AE s hodnotou EF 33.24 N. Ostatní kombinace vedly ke zvýšení EF oproti směsi MCC/L 1MgSt. Z výsledků tedy plyne, že NUS jako mazadlo nemá požadovaný efekt, v případě AE je vhodná pouze nízká koncentrace.

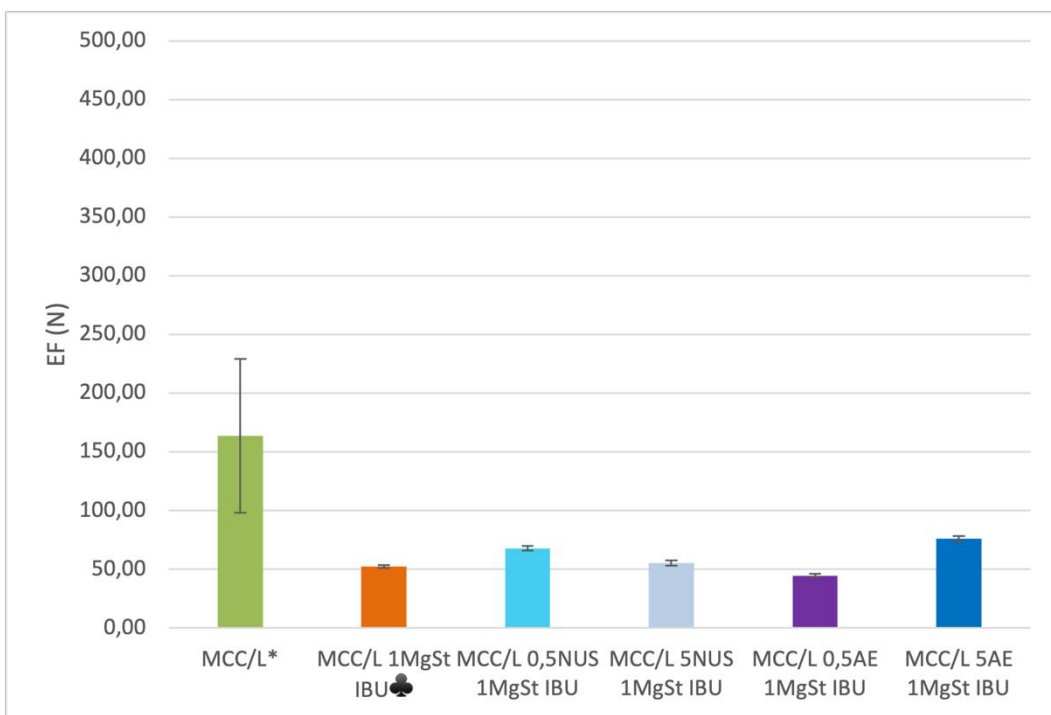


Obr. 30: Vliv MgSt, NUS a AE v 0,5% a 5% koncentraci na ejakční sílu (EF) (*výsledky převzaty z ⁴⁹)

Po přidání IBU se ejakční síla snížila (obr. 31), což potvrdilo jeho lubrikační efekt, nejspíše z důvodu snižování tření mezi částicemi,¹ nicméně hodnoty jsou v přítomnosti silikátů vyšší než pro směs MCC/L IBU.⁴⁴ Nejvyšší hodnota EF 76.37 N byla pozorována u tablet pro 5AE 1MgSt IBU, zatímco tablety 5NUS 1MgSt IBU vykazovaly menší hodnoty EF (55.39 N) než tablety s 0,5 % NUS (67.91 N). Opět směs MCC/L IBU 0,5AE měla mezi vzorky se silikáty nejlepší vliv na snížení EF.



Obr. 31: Vliv NUS a AE v 0,5% a 5% koncentraci, IBU na ejekční sílu (EF)
 (*výsledky převzaty z ⁴⁹, ♣výsledky převzaty z ⁴⁴)



Obr. 32: Vliv NUS a AE v 0,5% a 5% koncentraci, IBU a MgSt na ejekční sílu (EF)
 (*výsledky převzaty z ⁴⁹, ♣výsledky převzaty z ⁴⁴)

Při kombinaci silikátů s MgSt ve směsích s přídavkem IBU je pozorovatelné, že efekt je nejlepší pro MCC/L 0,5AE 1MgSt IBU, následuje 5NUS a 0,5NUS. Nejnižší vliv na EF má směs 5AE. Je tedy zřejmé, že pro kombinace lubrikantů je nezbytné volit optimální směs i s ohledem na složení celé tabletoviny a zejména vliv léčiva.

8.4 Vlastnosti tablet

Oděr (Fr)

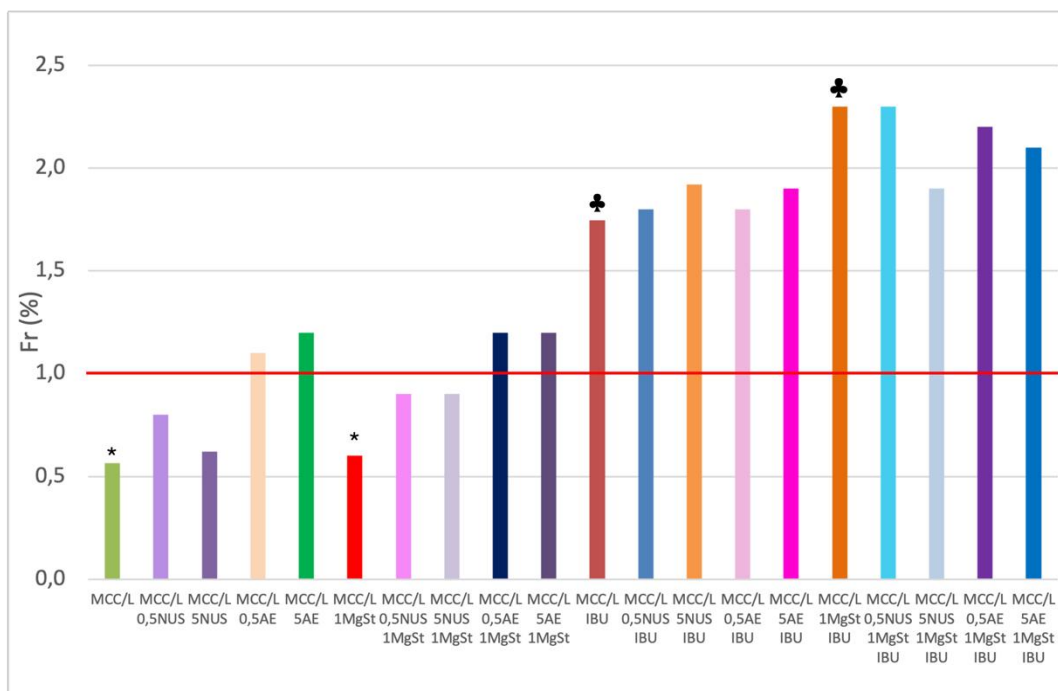
Oděr tablet je odrazem jejich odolnosti vůči mechanickému namáhání. Podle Českého Lékopisu (2.9.7) je při stanovení oděru tablet vyhovující úbytek hmotnosti maximálně do 1,0 %.⁵ Vliv silikátů, IBU a MgSt na oděr tablet shrnuje Tab. 8. a obr. 33.

Výsledky ukázaly, že tablety s NUS s hodnotou oděru 0,6 % v 5% koncentraci a 0,8 % v 0,5% koncentraci mají vyšší odolnost vůči mechanickému namáhání než tablety s AE, které nevyhověly požadavku (vzrůst u Fr na 1,1 % u 0,5% koncentrace a 1,2 % u 5% koncentrace). Přídavek MgSt chování tablet nezměnil, vyhověly opět tablety NUS 1MgSt v obou koncentracích, zatímco tablety AE 1MgSt měly oděr vyšší. Po přidání IBU došlo k velkému vzrůstu oděru až na hodnotu 1,9 %. Je evidentní, že IBU snižuje odolnost tablet. To je v souladu s nízkou E_2 . Nejvyšší hodnoty oděru (i nad 2,0 %) byly zaznamenány u tablet připravených z tabletovin, které obsahovaly kombinaci silikátů, IBU a 1% MgSt.

Tabulka 8: Oděr tablet; v závorce směrodatná odchylka (SD)

Směsi	Fr [%]
MCC/L*	0,6
MCC/L 0,5NUS	0,8
MCC/L 5NUS	0,6
MCC/L 0,5AE	1,1
MCC/L 5AE	1,2
MCC/L 1MgSt*	0,6
MCC/L 0,5NUS 1MgSt	0,9
MCC/L 5NUS 1MgSt	0,9
MCC/L 0,5AE 1MgSt	1,2
MCC/L 5AE 1MgSt	1,2
MCC/L IBU♣	1,7
MCC/L 0,5NUS IBU	1,8
MCC/L 5NUS IBU	1,9
MCC/L 0,5AE IBU	1,8
MCC/L 5AE IBU	1,9
MCC/L 1MgSt IBU♣	2,3
MCC/L 0,5NUS 1MgSt IBU	2,3
MCC/L 5NUS 1MgSt IBU	1,9
MCC/L 0,5AE 1MgSt IBU	2,2
MCC/L 5AE 1MgSt IBU	2,1

(*výsledky převzaty z ⁴⁹, ♣výsledky převzaty z ⁴⁴)



Obr. 33: Vliv NUS a AE v 0,5% a 5% koncentraci, IBU a MgSt na oděr tablet (*výsledky převzaty z⁴⁹, ♣výsledky převzaty z⁴⁴)

Pevnost v tahu (TS)

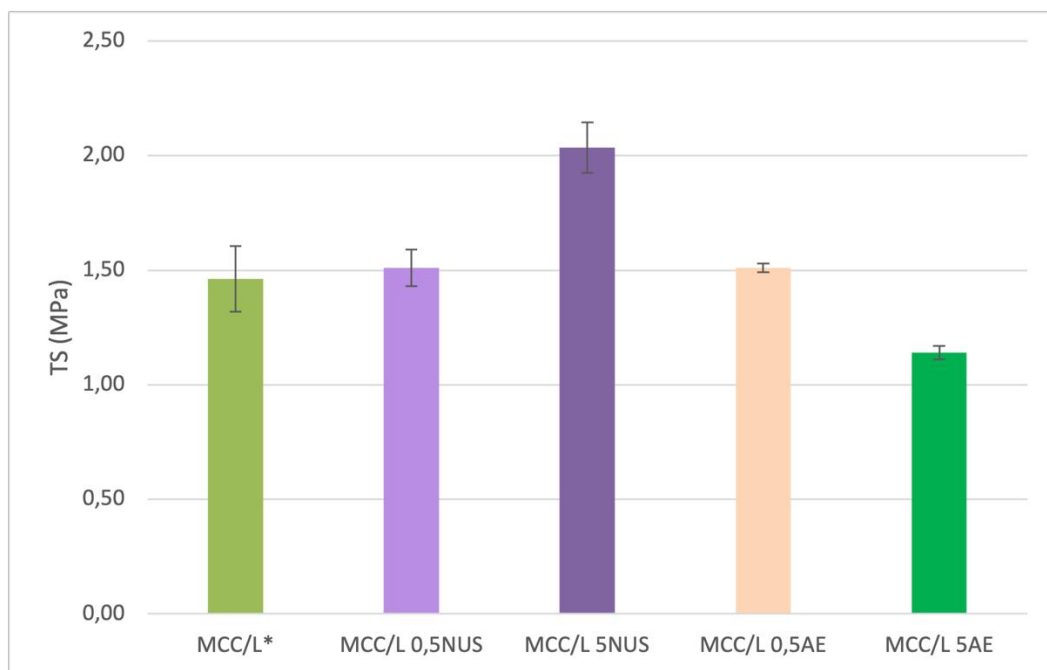
Hodnocení pevnosti v tahu (TS) je nelékopisná zkouška, která přesto patří k základním metodám charakterizace tablet. K výpočtu TS je potřeba určit hodnotu destrukční síly k rozdrčení tablet (ČL, 2.9.8)⁵, hodnota TS by měla být optimální z pohledu požadovaných vlastností produktu, obvykle se pohybuje mezi 0,53-1,11 MPa.⁵⁰ Hodnoty pevnosti v tahu a doby rozpadu sumarizuje Tab. 9 a na obr. 34 můžeme porovnat vliv NUS a AE na pevnost v tahu.

Tablety 0,5NUS a 0,5AE mají srovnatelnou pevnost se směsí plniv MCC/L. Tablety obsahující 5 % jsou však odlišné. Zatímco pro 5NUS je jejich pevnost velmi vysoká (až nad 2,00 MPa), pro 5AE došlo ke snížení (cca 1,1 MPa). Přesto lze obecně říci, že tablety s AE byly křehčí, jak ukazují hodnoty oděru.

Tabulka 9: Pevnost v tahu tablet; v závorce směrodatná odchylka (SD)

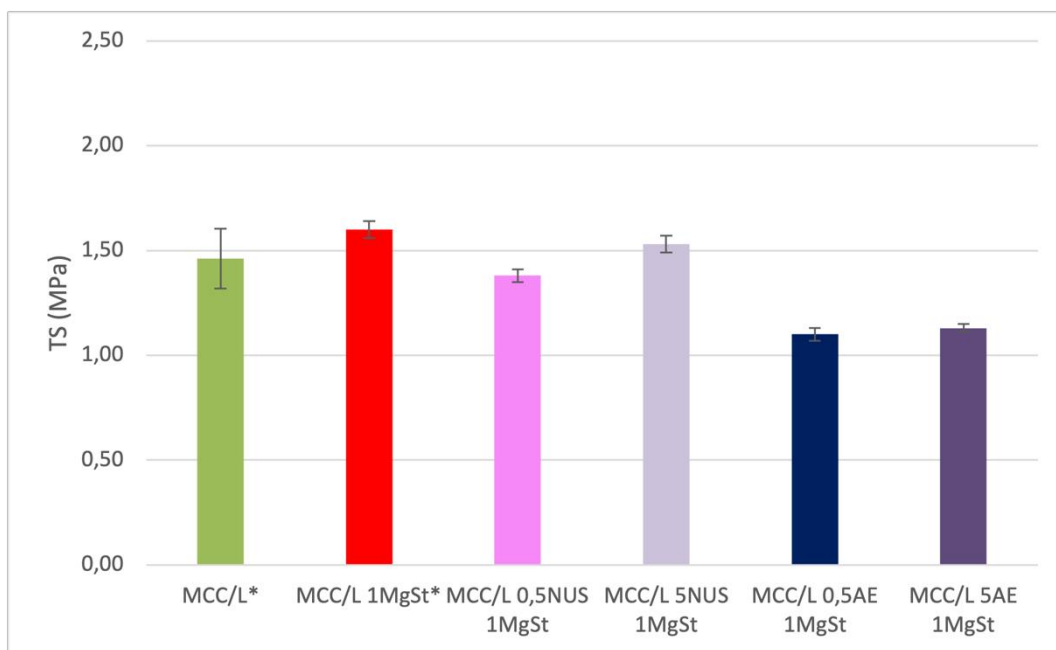
Směsi	TS (MPa)
MCC/L*	1,46 (0,14)
MCC/L 0,5NUS	1,51 (008)
MCC/L 5NUS	2,04 (0,11)
MCC/L 0,5AE	1,51 (0,02)
MCC/L 5AE	1,14 (0,03)
MCC/L 1MgSt*	1,60 (0,04)
MCC/L 0,5NUS 1MgSt	1,38 (0,03)
MCC/L 5NUS 1MgSt	1,53 (0,04)
MCC/L 0,5AE 1MgSt	1,10 (0,03)
MCC/L 5AE 1MgSt	1,13 (0,02)
MCC/L IBU♣	1,02 (0,06)
MCC/L 0,5NUS IBU	1,00 (0,06)
MCC/L 5NUS IBU	1,17 (0,01)
MCC/L 0,5AE IBU	1,13 (0,04)
MCC/L 5AE IBU	1,16 (0,12)
MCC/L 1MgSt IBU♣	0,85 (0,04)
MCC/L 0,5NUS 1MgSt IBU	0,86 (0,06)
MCC/L 5NUS 1MgSt IBU	1,06 (0,06)
MCC/L 0,5AE 1MgSt IBU	0,90 (0,06)
MCC/L 5AE 1MgSt IBU	1,02 (0,06)

*výsledky převzaty z ⁴⁹, ♣výsledky převzaty z ⁴⁴

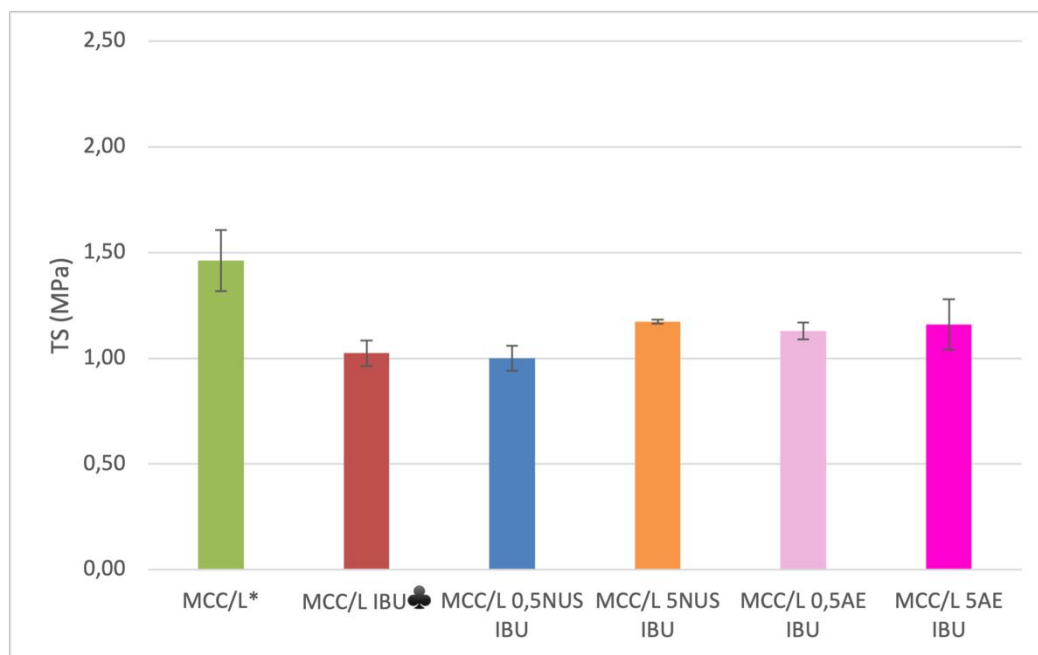


Obr. 34: Vliv NUS a AE v 0,5% a 5% koncentraci na pevnost v tahu (TS) (*výsledky převzaty z⁴⁹⁾)

Přídavek 1 % MgSt mírně zvýšil pevnost v tahu oproti směsi plniv (obr. 35), což je v souladu s obecným poznatkem o vlivu lubrikantů.¹ Naopak v kombinaci MgSt a silikátů se pevnost v tahu oproti směsi plniv snížila s výjimkou 0,5NUS 1MgSt. Po přidání IBU (obr. 36) se hodnoty TS snížily pro všechny směsi, pro 0,5NUS (1,00 MPa) je hodnota TS stejná jako pro MCC/L IBU.⁴⁴ Můžeme tedy říct, že IBU obecně snižuje pevnost tablet (v porovnání se směsí plniv), což souvisí i s vyššími hodnotami oděru, jak je diskutováno výše, zatímco silikáty ji spíše mírně zvýšily.



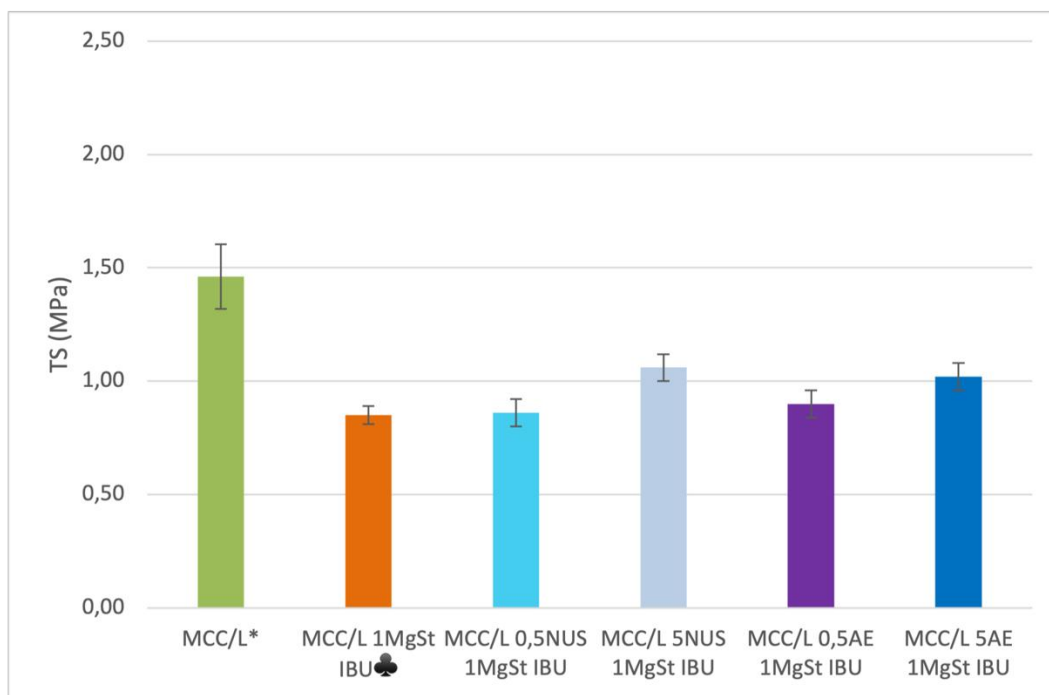
Obr. 35: Vliv MgSt, NUS a AE v 0,5% a 5% koncentraci na pevnost v tahu (TS) (*výsledky převzaty z ⁴⁹)



Obr. 36: Vliv NUS v koncentraci 5 % a 0,5 % a IBU na pevnost v tahu (TS) (*výsledky převzaty z ⁴⁹, ♣výsledky převzaty z ⁴⁴)

Obr. 37 porovnává vliv AE a NUS na chování tablet připravených ze směsí v kombinaci s IBU a MgSt. Zde můžeme vidět, že v kombinaci s IBU pevnost v tahu

MgSt ještě více snižuje (pod 1MPa). Přídavek silikátů tento negativní efekt spíše ruší a hodnota TS je ovlivněna jejich koncentrací. Vyšší hodnoty TS byly pozorovány pro 5% přídavek. Nejnižší TS 0,86 MPa byla zjištěna pro MCC/L 0,5NUS 1MgSt IBU a byla srovnatelná se směsí MCC/L 1MgSt IBU.



Obr. 37: Vliv NUS v koncentraci 5 % a 0,5 %, MgSt a IBU na pevnost v tahu (TS) (*výsledky převzaty z⁴⁹, ♣výsledky převzaty z⁴⁴)

Doba rozpadu (DT)

Rozpádavost se testuje v tekutém médiu a stanovuje se doba, za kterou se tableta rozpadne (ČL, 2.9.1). Neobalená tableta by se měla rozpadnout do 15 minut.⁵

Získané hodnoty doby rozpadu DT ukazuje Tab. 10. Vidíme, že tablety s NUS i AE se rozpadly velmi rychle (8 – 20 s). Vyšší koncentrace NUS (5 %) způsobila rychlejší rozpad tablety v médiu, než nižší koncentrace (0,5 %); u tablet s AE byl pozorován opačný efekt a rychleji se rozpadly tablety 0,5AE. Po přidání MgSt se DT nepatrně prodloužil, což je v souladu s literárními poznatky o vlivu MgSt.⁴⁵

Největší vliv na dobu rozpadu měl IBU. V Tab. 9 vidíme, že rozpad tablet s ibuprofenem trval déle než 15 minut (900 sekund) a výsledek nevyhovuje požadavku na neobalené tablety. Při kombinaci všech sledovaných pomocných látek v tabletách

byla doba rozpadu více než 15 minut u tablet s NUS, tablety s 0,5AE měly čas rozpadu vyhovující (8-10 minut) a tablety 5AE 1MgSt IBU 14-15 minut, tedy na hranici limitu. Je nutné však zmínit velké rozdíly mezi 6 testovanými tabletami (až 1 minuta pro 0,5AE 1MgSt IBU).

Tabulka 10: Doba rozpadu tablet; v závorce směrodatná odchylka (SD)

Směsi	DT (s)
MCC/L*	12,80 (0,64)
MCC/L 0,5NUS	11,77 (0,99)
MCC/L 5NUS	8,98 (0,07)
MCC/L 0,5AE	11,50 (0,84)
MCC/L 5AE	18,00 (1,10)
MCC/L 1MgSt*	17,17 (0,41)
MCC/L 0,5NUS 1MgSt	24,00 (5,10)
MCC/L 5NUS 1MgSt	25,50 (6,63)
MCC/L 0,5AE 1MgSt	15,17 (0,41)
MCC/L 5AE 1MgSt	15,83 (3,87)
MCC/L IBU♣	>900,00
MCC/L 0,5NUS IBU	>900,00
MCC/L 5NUS IBU	>900,00
MCC/L 0,5AE IBU	>900,00
MCC/L 5AE IBU	>900,00
MCC/L 1MgSt IBU♣	573,67 (3,01)
MCC/L 0,5NUS 1MgSt IBU	>900,00
MCC/L 5NUS 1MgSt IBU	>900,00
MCC/L 0,5AE 1MgSt IBU	530,83 (60,66)
MCC/L 5AE 1MgSt IBU	888,67 (18,26)

*výsledky převzaty z ⁴⁹, ♣výsledky převzaty z ⁴⁴

9 Závěry

Výsledky této experimentální diplomové práce ukazují, že mezoporézní silikáty Neusilin® a Aeroperl® nezlepšily sypné vlastnosti modelové směsi plniv. Zejména směsi s 5% přídatkem NUS i AE měly charakter toku velmi špatný. Nejlepší sypnost z testovaných směsí (na základě Hausnerova poměru, HR) vykazaly směsi s obsahem silikátů v kombinaci s 1% přídatkem MgSt a IBU s nejnižším HR v rozmezí 1,23-1,26 a charakterem toku přiměřeným až průměrným, přičemž se jednalo především o efekt IBU. To potvrdil i průběh konsolidace práškového lože sklepáváním, kdy přeskupení částic a ustálení proběhlo rychleji zejména v přítomnosti IBU.

Využitím metody síla-dráha bylo možné posoudit energetický profil lisovacího procesu. Hodnoty E_1 pro směsi s přídatkem AE byly nižší než u směsí s NUS, naopak mírně vyšší jsou E_2 a E_3 . Po přídatku MgSt nebyla významně ovlivněna E_1 ani E_2 , zvýšila se však elasticita směsi (E_3 z 1,80 J na 1,91 J). IBU mírně snižuje E_1 oproti směsi plniv MCC/L a snižuje i E_2 . Tento efekt se uplatnil také u směsí, které obsahovaly kombinaci všech složek (silikáty, IBU i MgSt).

S výjimkou 0,5% přídatku AE, díky němuž se ejekční síla, EF, snížila (94 N) oproti směsi plniv (164 N), nevykazovaly testované silikáty lubrikační vlastnosti a zejména v koncentraci 5 % EF naopak zvyšovaly. Směsi se lepily na stěnu matrice a vyjmutí tablety bylo velmi obtížné. Po přidání 1 % MgSt se ejekční síla snížila; stejný efekt vykazuje také IBU. Při kombinaci lubrikantů byl nejlepší výsledek zjištěn pro směs MCC/L 0,5AE 1MgSt (33 N), EF byla však vyšší než pro přídavek 1 % MgSt (26 N). Tablety s NUS vykazovaly obecně vyšší pevnost v tahu (1,51-2,04 MPa), a to i ve směsích s MgSt a IBU, a vyšší odolnost vůči mechanickému namáhání (hodnota oděru pod 1 %). Tablety s AE byly méně pevné, zejména při přídatku 5% koncentrace (1,14 MPa). Obecně se pevnost tablet nejvíce snížila po přidání MgSt a stejně tak po přidání IBU. Kombinace silikátů s MgSt a IBU vykazuje tedy nejmenší pevnost pod 1,00 MPa a vysoký oděr nad 2 %, zejména u 0,5 % koncentrací NUS i AE.

Tablety s NUS a AE se rozpadly velmi rychle (8 – 20 s), po přidání MgSt se čas rozpadu nepatrně prodloužil. Největší vliv na dobu rozpadu měl IBU, po jehož přídatku se čas rozpadu významně prodloužil (déle než 15 minut) a tablety nevyhověly požadavku lékopisu.

Z výsledků hodnocení přídavku NUS a AE v koncentraci 0,5 % a 5,0 % k modelové směsi plniv plyne, že nebyl pozorován požadovaný lubrikační efekt. Určité vhodné vlastnosti vykazala pouze směs MCC/L 0,5AE 1MgSt, vlastnosti výlisků však nebyly zcela vyhovující a bylo by třeba detailnější studie s kombinacemi obou látek v koncentracích blízkých této oblasti a v reálných tabletovinách.

10 Použitá literatura

- ¹ LI, J., WU, Y.: Lubricants in Pharmaceutical Solid Dosage Forms. *Lubricants*. 2014, 2, s. 21-43, ISSN 2075-4442.
- ² KUNCAHYO, I., CHOIRI, S.: 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*, 2015, 7 (1), s. 397-402, ISSN 0975-1491.
- ³ SVAČINOVÁ, P.: *Vliv kluzných látek na viskoelastické parametry lisovacího procesu*. Disertační práce. 2015. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 219 s.
- ⁴ ÇELIK, M.: *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*. 2nd Ed., 2011. Belle Mead: CRC Press, 358 s., ISBN 9780367783778. BOLHUIS, G., K., HÖLZER, A., W.: *Lubrication issues in direct compaction*. s. 205-234.
- ⁵ ČESKÝ LÉKOPIS 2017 – Doplněk 2022. 2022, Praha: Grada Publishing, a.s., 1104 s., ISBN 978-80-271-3696-4.
- ⁶ UCHIMOTO, T., IWAO, Y., TAKAHASHI, K., TANAKA, S., AGATA, Y., IWAMURA, T., MIYAGISHIMA, A., ITAI, S.: A comparative study of glycerin fatty acid ester and magnesium stearate on the dissolution of acetaminophen tablets using the analysis of available surface area. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2011, 78 (3), s. 492-498, ISSN 0939-6411.
- ⁷ Stearan hořečnatý, 2007, [cit. 2023-12-10], https://cs.wikipedia.org/wiki/Stearan_hořečnatý
- ⁸ ROWE, R. C, SHESKEY, P. J, QUINN, M. E.: (Eds.): *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 7th Ed., 2012. USA, UK: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 917 s., ISBN 978-1-582-12135-2., Magnesium stearate str. 457-462
- ⁹ VAN SPEYBROECK, M., MELLAERTS, R., MOLS, R., THI, T. DO, MARTENS, J. A., VAN HUMBEECK, J., ANNAERT, P., VAN DEN MOOTER, G., AUGUSTIJNS, P. Enhanced absorption of the poorly soluble drug fenofibrate by tuning its release rate from ordered mesoporous silica. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2010, 41 (5), s. 623–630, ISSN 1879-0720.

-
- ¹⁰ VRANÍKOVÁ, B.: *Využití mezoporézních silikátů při zvyšování rozpustnosti léčiv*. Habilitační práce. 2021. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 114 s.
- ¹¹ VRANÍKOVÁ, B., GAJDZIOK, J.: Biologická dostupnost léčiva a možnosti jejího ovlivňování. *Čes. slov. Farm.*, 2015, 64, (1-2), s. 7-13, ISSN 1805-4439.
- ¹² Fuji Chemical Industry Co., Ltd., 2023 [cit. 2024-03-14], https://neusilin.jp/product/general_properties.php
- ¹³ Fuji Chemical Industry Co., Ltd., 2023 [cit. 2024-04-13], <https://neusilin.jp/product/>
- ¹⁴ HURYCHOVÁ, H., KUENTZ, M., ŠKLUBALOVÁ, Z.: Fractal aspects of static and dynamic flow properties of pharmaceutical excipients. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 2018, 13, s. 15-26, ISSN 1939-8042.
- ¹⁵ Fuji Chemical Industry Co., Ltd., 2023 [cit. 2024-03-31], https://www.fujichemical.co.jp/english/medical/spray_dry/index.html
- ¹⁶ VRANÍKOVÁ, B., GAJDZIOK, J., VETCHÝ, D.: Determination of flowable liquid retention potential of aluminometasilicate carrier for liquid-solid systems preparation. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2015, 20 (7), s. 839-844, ISSN 1097-9867
- ¹⁷ GAJDZIOK J., VRANÍKOVÁ B.: Zvyšování biologické dostupnosti léčiv pomocí formulace liquid-solid systémů. *Česká a Slovenská Farmacie*, 2015, 64 (3), s. 55–66, ISSN 1805-4439.
- ¹⁸ Pharma Central, 2021, [cit. 2023-12-09], <https://pharmacentral.com/learning-hub/ingredient-spotlight/aeroperl-300-pharma-mesoporous-silica/>
- ¹⁹ WEI, Q., KECK, C. M., & MÜLLER, R. H. (2017). Preparation and tableting of long-term stable amorphous rutin using porous silica. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2017, 113, s. 97-107, ISSN 0939-6411.
- ²⁰ Aeroperl®: Characteristic physico-chemical data, 2013 [cit. 2023-12-09], <http://kanchanasayan.com/pdf/PI%20AEROPERL%20300-Pharma.pdf>
- ²¹ HURYCHOVÁ, H., ŠKLUBALOVÁ, Z., STONIŠ, J.: Hodnocení sypných a konsolidačních vlastností prášků ve farmaceutické technologii. *Čes. slov. Farm.*, 2015, 64, s. 187-188, ISSN 1805-4439.
- ²² Angle of repose, 2013, [cit. 2023-12-10], <http://ecoursesonline.iasri.res.in/mod/page/view.php?id=916>

-
- ²³ ŠKLUBALOVÁ, Z., ZATLOUKAL, Z.: Flow rate and flow equation of pharmaceutical free-flowable powder excipients. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2013, 18 (1), s. 106–111, ISSN 1097-9867.
- ²⁴ JAROLÍMOVÁ, Ž.: Studium sypného a konsolidačního chování binárních směsí Celet a plniva pro přípravu vícevrstvých tablet. Disertační práce. 2021. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 134 s.
- ²⁵ TOMAS, J., KLEINSCHMIDT, S.: Improvement of Flowability of Fine Cohesive Powders by Flow Additives. *Chem. Eng. Technol.*, 2009, 32 (10), s. 1470-1483, ISSN 1521-4125.
- ²⁶ TRPĚLKOVÁ, Ž., HURYCHOVÁ, H., ONDREJČEK, P., SVĚRÁK, T., KUENTZ, M., ŠKLUBALOVÁ, Z.: Predicting the angle of internal friction from simple dynamic consolidation using lactose grades as model. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 2020, 15 (3), s. 380-391, ISSN 1939-8042.
- ²⁷ KAWAKITA, K., LUDDE, K., H. Some considerations on powder compression equations. *Powder Technology*, 1971, 4 (2), s. 61-68, ISSN 0032-5910.
- ²⁸ FRANC, A., VETCHÝ, D., VODÁČOVÁ, P., KUBALÁK, R., JENDRYKOVÁ, L., GONĚC, R.: Společně zpracované pomocné látky pro přímé lisování tablet. *Čes. slov. Farm.*, 2018, 67, s. 175-181, ISSN 1805-4439.
- ²⁹ SVAČINOVÁ, P., ŘEHULA, M., ONDREJČEK, P., RABIŠKOVÁ, M.: Porovnání dvou metod charakterizujících proces lisování tablet. *Chemické listy*, 2014, 108 (6), s. 624-629. ISSN 1213-7103.
- ³⁰ ALDERBORN, G., NYSTROM, CH., *Pharmaceutical Powder ComPattion Technology.*, 1st Ed., 1995. Boca Raton: CRC Press, 634 s., ISBN 9780367803971. RAGNARSSON, G.: *Force-Displacement and network measurements.* s. 77-97.
- ³¹ CHALABALA, M.: *Technologie léků.* 2. vydání, 2001. Praha 5: Galén, s. 408, ISBN 80-7262-128-9.
- ³² LARHRIB, H., WELLS, J. I.: Compression speed on polyethylene glycol and dicalcium phosphate tableted mixtures. *International Journal of Pharmaceutics*, 1998, 160, s. 197-206, ISSN 0378-5173
- ³³ VROMANS, H., DE BOER, A. H., BOLHUIS, G. K., LERK, C. F., KUSSENDRAGER, K. D., BOSCH, H.: Studies on tableting properties of lactose.

-
- Part 2. Consolidation and compaction of different types of crystalline lactose. *Pharmaceutisch Weekblad. Scientific edition*. 1985, 7 (5), s. 186-193, ISSN 0167-6555
- ³⁴ QIU, Y., CHEN, Y., ZHANG, G. G. Z., LIU, L., PORTER, W., R.: *Developing Solid Oral Dosage Forms*. 2. vydání, 2009, San Diego: Academic Press, 978 s., ISBN 9780444532428. HE, X., Integration of physical, chemical, mechanical, and biopharmaceutical properties in solid oral dosage form development. s. 407-441.
- ³⁵ TISSEN, C., WOERTZ, K., BREITKREUTZ, J., KLEINEBUDDE, P.: Development of mini-tablets with 1 mm and 2 mm diameter. *International Journal of Pharmaceutics*, 2011, 416 (1), s. 164-170, ISSN 0378-5173.
- ³⁶ SEBHATU, T., AHLNECK, C., ALDERBORN, G.: The effect of moisture content on the compression and bond-formation properties of amorphous lactose particles. *International Journal of Pharmaceutics*, 1997, 146 (1), s. 101-114, ISSN 0378-5173.
- ³⁷ NOKHODCHI, A., RUBINSTEIN, M. H., LARHRIB, H., GUYOT, J. C.: The effect of moisture on the properties of ibuprofen tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 1995, 118 (2), s. 191-197, ISSN 0378-5173.
- ³⁸ GRUMANN, H. D., KLINKEN, S., KLEINEBUDDE, P.: Influence of temperature on the compression behavior of pharmaceutical excipients. *International Journal of Pharmaceutics*, 2022, 628, ISSN 1873-3476.
- ³⁹ MUŽÍKOVÁ, J., PAVLASOVÁ, V.: Energy evaluation of the compaction process of directly compressible isomalt. *Česk. slov. Farmacie*, 2011, 60 (1), s. 11-16. ISSN 1805-4439.
- ⁴⁰ ADÁMEK, R., ŘEHULA, M., RYSL, T.: Chemická struktura a viskoelastická plniv pro přímé lisování tablet léčiv. *Chem. Listy*, 2011, 105, s. 691-696. ISSN 1213-7103.
- ⁴¹ BEKUECHUKWU, U., LAP, Y. L., CHEN, M., CHIA-YI, Y.: A mechanistic study on tablet ejection force and its sensitivity to lubrication for pharmaceutical powders. *International Journal of Pharmaceutics*, 2018, 543, s. 234-244. ISSN 0378-5173.
- ⁴² CHANGQUAN, C., S.: Dependence of ejection force on tableting speed – a compaction simulation study. *Powder Technology*, 2015, 279, s. 123-126. ISSN 0032-5910.
- ⁴³ AL-KARAWI, C., LUKÁŠOVÁ, I., SAKMANN, A., LEOPOLD, C., S.: Novel aspects on the direct compaction of ibuprofen with special focus on sticking. *Powder Technology*, 2017, 317, s. 370-380, ISSN 0032-5910.

-
- ⁴⁴ NASCIMENTO VIEIRA, A. C.: Evaluation of the effect of lubricant mixtures on tablet properties. Diploma thesis, Faculty of Pharmacy, Hradec Králové and Universidade de Lisboa. 2023. 60 P.
- ⁴⁵ UZUNOVIĆ, A., VRANIĆ, E.: Effect of magnesium stearate concentration on dissolution properties of ranitidine hydrochloride coated tablets. *Bosn J Basic Med Sci.* 2007, 7(3), s. 279-283. ISSN 1840-4812.
- ⁴⁶ KAR, K., K.: *Handbook od Fly Ash*, 2022, United States: Elsevier – Health Sciences Division, 868 s., ISBN 978-0-12-817686-3, PAL, T., PRAMANIK, S., DEV VERMA, K., ZEHRA NAQVI, S., MANNA, P. K., KAR, K. K.: *Fly ash-reinforced polypropylene composites*, s. 243-270.
- ⁴⁷ BASF Corporation, Ibuprofen 70: Technical Documentation, 2021, [2024-03-15], <https://pharma.basf.com/products/ibuprofen-70>
- ⁴⁸ Databáze léčiv SÚKL, 2023 [cit. 2023-12-10], https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0267748
- ⁴⁹ PAREDES I PELEJÁ, J.: The study of lubricants' influence on flow and consolidation characteristics of tablet fillers. Diploma thesis, Faculty of Pharmacy, Hradec Králové and University of Barcelona, 2022. 64 P.
- ⁵⁰ BELOUSOV, V. A.: K voprosu o vyrobe optimalnikh davlenii pressovana při tabletirovanii lekarstvennykh poroshkov. *Chim. Farm. ž.*, 1976; 10, s. 105-111.
- ⁵¹ Ibuprofen, 2020 [cit. 2023-12-10], https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-Ibuprofen_fig1_270283844
- ⁵² TRAN, D., T., KOMÍNOVÁ, P., KULAVIAK, L., ZÁMOSTNÝ, P.: Evaluation of multifunctional magnesium aluminosilicate materials as novel family of glidants in solid dosage products. *International Journal of Pharmaceutics.*, 2021, 592, ISSN 1873-3476.
- ⁵³ SVAČINOVÁ, P., MACHO, O., JAROLÍMOVÁ, Ž., KUENTZ, M., GABRIŠOVÁ, L., ŠKLUBALOVÁ, Z.: Evaluation of gravitational consolidation of binary powder mixtures by modified Heckel equation. *Powder Technology.*, 2022, 408, ISSN 1873-328X.
- ⁵⁴ SVAČINOVÁ, P., MUŽÍKOVÁ, J., ONDŘEJČEK, P.: Comparison of Compressibility, Compactability and Lubricant Sensitivity of Two Partially

Pregelatinized Starches. *Starch-Stärke*, 2021, 73, 3-4, Q2, IF₂₀₁₉ 2.226, ISSN 0038-9056.

⁵⁵ MORIN, G., BRIENS, L.: The Effect of Lubricants on Powder Flowability for Pharmaceutical Application. *AAPS PharmSciTech*, 2013, Vol. 14, No. 3, ISSN 1530-9932