

Universita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE

RIGORÓZNÍ PRÁCE

**Studium vlastností výlisků ze směsí α -laktosy monohdrátu a dvou typů
mikrokrytalických celulos**

Za odborné vedení, ochotu, péči a cennou pomoc při vypracování této rigorózní práce děkuji
paní Pharm.Dr. Jitce Mužíkové, Ph.D.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Jitka Mužíková'.

1	Úvod	4
2	Teoretická část	5
2.1	Léková forma tablety	5
2.1.1	Výroba tablet	6
2.1.2	Zkoušky jakosti tablet	8
2.2	Přímé lisování	11
2.2.1	Pomocné látky v přímém lisování	12
2.2.2	Suchá pojiva	13
2.2.3	Suchá pojiva na bázi mikrokrystalické celulosy	19
2.2.3.1	Vivapur®	22
2.2.3.2	Silicifikace mikrokrystalické celulosy, Prosolv™ SMCC	23
2.2.4	Suchá pojiva na bázi laktosy	25
2.2.4.1	Aglomerovaná laktosa, Tablettosa® 100	26
2.2.5	Směsná suchá pojiva	27
2.2.6	Mazadla	28
2.2.6.1	Stearan hořčnatý	30
2.2.6.2	Vliv přítomnosti mazadel na pevnost a dobu rozpadu tablet	31
2.2.7	Přímě lisovatelná léčiva	33
2.2.7.1	Kyselina askorbová	33
3	Cíl práce	36
4	Experimentální část	37
4.1	Použité suroviny	37
4.2	Použité přístroje a zařízení	38
4.3	Postup práce	39
5	Tabulky a grafy	42
6	Diskuse	65
7	Závěr	67
8	Literatura	68

Tato rigorózní práce navazuje na mou diplomovou práci s názvem „Studium vlastností výlisků ze směsného suchého pojiva na bázi laktosy monohydrátu a mikrokrytalické celulosy“. Konkrétně v ní bylo studováno komerčně vyráběné směsné suché pojivo Microcelac[®]100, které obsahuje 75% α -laktosy monohydrátu a 25% mikrokrytalické celulosy. Sledoval jsem v ní vliv přídatku mazadla stearanu hořečnatého ve dvou koncentracích na pevnost a dobu rozpadu výlisků z této látky v souvislosti s faktory: lisovací síla, lisovací rychlost a vliv modelové účinné látky kyseliny askorbové.

V této práci jsou studovány vlastnosti výlisků ze směsi α -laktosy monohydrátu a mikrokrytalické celulosy připravených prostým smísením látek ve stejném poměru jako jsou zastoupeny v Microcelacu 100, tedy 3:1. Jako α -laktosa monohydrát byla použita aglomerovaná forma této látky Tablettosa[®]100, v níž je kombinována velmi dobrá sypnost hrubé laktosy s dobrou lisovatelností jemných částic přítomných v aglomerátech. Jako mikrokrytalická celuloza byla do směsi použita jednak látka Vivapur[®]102 a také látka Prosolv SMCC[™]90.

Vivapur[®] 102 je látka obdobná Avicelu PH[®] 102 co do velikosti částic a obsahu vlhkosti, má však lepší tokové vlastnosti i lisovatelnost. Prosolv SMCC 90 je mikrokrytalická celuloza obohacená o 2% koloidního oxidu křemičitého. Je velmi dobře lisovatelný, má výbornou sypnost a je méně citlivý k přídatku mazadla než čistá mikrokrytalická celuloza.

V práci je studována pevnost a doba rozpadu výlisků ze směsi uvedených suchých poživ v závislosti na lisovací síle, přídatku mazadla stearanu hořečnatého a modelové účinné látky kyseliny askorbové.

Pozn. Teoretická část práce je obdobná s teorií uvedené práce diplomové, proto byly z této práce některé pasáže převzaty.

2

Teoretická část

2.1 Léková forma tablety¹

Tablety jsou pevné přípravky s obsahem jedné dávky léčivé látky nebo léčivých látek v jedné tabletě. Obvykle se vyrábějí lisováním stejných objemů částic. Částice mohou být tvořeny jednou nebo více léčivými látkami a pomocnými látkami nebo bez nich. Pomocné látky jsou plniva, pojiva, vlhčiva, rozvolňovadla, kluzné látky, látky modifikující uvolňování, barviva a aromatické přísady.

Tablety jsou obvykle válcovitého tvaru, ploché nebo čočkovité, hrany mohou být zkosené. Mohou mít rýhy k usnadnění rozdělování, mohou být označeny nápisem nebo značkou.

Tablety mohou být obalené.

Český lékopis 2005 rozlišuje ve svých člancích tyto druhy perorálních tablet:

Neobalené tablety (*Tabulettae non obductae*) – jednovrstevné tablety vzniklé lisováním částic nebo vícevrstevné tablety skládající se ze soustředných vrstev získaných postupným lisováním částic různého složení.

Obalené tablety (*Tabulettae obductae*) – jsou tvořené jádru pokrytými jednou nebo více vrstvami ze směsi různých látek (pryskyřice, gummy, želatina, neaktivní a nerozpustná plniva, cukry, změkčovadla, polyoly, vosky, barviva, chuťové a aromatické přísady, léčivé látky). Obalené tablety mají hladký povrch, který může být leštěný.

Šumivé tablety (*Tabulettae effervescentes*) – neobalené tablety obsahující kyselé látky a uhličitany nebo hydrogenuhličitany, které za přítomnosti vody reagují za vzniku oxidu uhličitého. Jsou určeny k rozpouštění nebo dispergaci ve vodě.

Tablety pro přípravu roztoku (*Tabulettae pro solutione*) – jsou tablety neobalované nebo potahované určené k rozpouštění ve vodě před podáním.

Tablety pro přípravu disperze (*Tabulettae pro dispersione*) – jsou tablety neobalené nebo potahované určené k dispergaci ve vodě před podáním.

Perorální tablety dispergovatelné v ústech (Tablettaa perorales pro dispersione) – jsou tablety, které po vložení do úst rychle dispergují ještě před spolknutím.

Enterosolventní tablety (Tablettaa enterosolventes) – druh tablet s řízeným uvolňováním odolný proti žaludeční tekutině.

Tablety s řízeným uvolňováním (Tablettaa cum liberatione modificata) – jsou tablety vyrobené pomocí vybraných pomocných látek nebo postupů nebo v kombinaci tak, aby se dosáhlo vhodné rychlosti, místa, nebo času uvolňování účinné látky nebo látek. Patří sem tablety s prodlouženým, zpožděným nebo řízeným uvolňováním.

Orální tablety (Tablettaa orales) – jsou obvykle neobalené, určené k pomalému uvolňování a místnímu účinku léčivé látky nebo látek v některé části úst.

2.1.1 Výroba tablet^{2,3}

Tradičně se tablety vyráběly granulací, procesem, který umožňuje lisovanému materiálu splnit své klíčové podmínky výroby, kterými jsou lisovatelnost a sypanost. Používá se jak vlhká tak suchá granulace. Novější metodou výroby tablet je přímé lisování. Tato metoda umožňuje zpracování účinných a pomocných látek bez předchozí granulace.

Vlastní výroba tablet začíná přípravou tabletoviny. Uskutečňuje se buď smícháním léčiv a pomocných látek ve stanoveném poměru, nebo smícháním granulátu s extragranulárními pomocnými látkami (rozvolňovacími a kluznými látkami).

Kroky vlhké granulace

- Mletí a mísení léčivých a pomocných látek (plniv)
- Příprava roztoku pojiva
- Vlhčení roztokem pojiva nebo vlhčiva
- Vlastní granulace
- Sušení vlhkého granulátu
- Sítování suchého granulátu

Vlhké hnětení prášků se obvykle provádí v nožových mixerech s následným vlhkým protlačováním přes síto. Vlhký granulát se obvykle suší ve fluidních sušárnách s vysokou efektivitou procesu. Alternativně se může vlhká granulace provádět ve fluidních sušárnách,

kde se kapalná fáze nastříkává na prášek a horký vzduch suší vznikající granule. Tento proces snižuje počet manipulačních kroků, čas a prostor a umožňuje automatizaci procesu.

Výhody vlhké granulace: Zlepšení sypanosti a lisovatelnosti, metoda je vhodná pro tablety s vysokým obsahem léčivé látky, pro látky se špatnou sypaností a lisovatelností, snižuje se prašnost, zajišťuje homogenitu tablet s nízkou dávkou léčivé látky.

Nevýhody vlhké granulace: Každý proces zpracování léčivého přípravku přináší řadu komplikací – náročnost na kontrolu a validaci, potenciální nepříznivý vliv teploty, času a intenzity sušení na stabilitu léčivých látek, finanční náročnost.

Kroky suché granulace:

- Mletí a mísení léčivých a pomocných látek
- Lisování práškové směsi
- Mletí a lisování síťovaného prášku

Výhody suché granulace: Výhodou tohoto procesu je relativní provozní jednoduchost a nenáročnost.

Nevýhody suché granulace: Suchá granulace nepřináší tak dobré výsledky jako granulace vlhká. Používá se prakticky jen na výrobu látek nestálých ve vodném prostředí.

Granulát vzniklý procesem jak suché tak vlhké granulace podléhá dalšímu zpracování:

- Mísení s ostatními pomocnými látkami
- Vlastní lisování tablet

Po přípravě tabletoviny následuje lisování, jehož kroky jsou následující:

1. Tabletovina je nasypana do matrice
2. Ve stádiu zhutnění dochází ke změně prostorového uspořádání částic a vyplnění interpartikulárních prostor. (U velmi dobře lisovatelných – kohezivních – materiálů může dojít ke vzniku soudržných výlisků)
3. Ve stádiu elastické deformace dochází ke zmenšování interpartikulárních prostor a ve výlisku vzniká napětí. Přerušování působení lisovací síly má za následek navrácení částic do původní polohy.
4. Stádium plastické deformace je charakterizováno trvalými změnami a fixací tvaru tablet. Nastává po překonání hranice elasticity (meze toku).

Uvedená stádia jsou jen teoretická. Materiály, které se lisují nejsou jednotné, jedná se často o směsi léčiv a pomocných látek. Některé částice se proto nedeformují, jen se uspořádají, jiné se deformují jen elasticky a další se drtí a deformují plasticky. Vzniklé vazebné síly mezi jednotlivými částicemi lze popsat teoriemi:

- *Mechanická teorie:* Když se částice deformují, jejich okraje se vzájemně proplétají a dochází ke vzniku mechanických vazeb.
- *Teorie intermolekulárních sil:* Van der Waalsovy síly poutají molekuly na nově vzniklých plochách okrajů částic.
- *Teorie kapalného filmu:* Jedná se o existenci tenkého filmu kapaliny na povrchu částic, který je váže dohromady. Energie lisování způsobuje tání nebo rozpouštění na okraji částic. Po ukončení působení tlaku následuje tuhnutí nebo krystalizace.

2.1.2 Zkoušky jakosti tablet⁴

Zkouška rozpadavosti tablet

Zkouškou se zjišťuje, zda se tablety za daných experimentálních podmínek rozpadnou v předepsané kapalině během předepsané doby. Zkouška se provádí ve speciálním košíčku při teplotě 36 – 38°C. Tablet běžné velikosti se hodnotí šest, velké tablety tři. Vaginální tablety se testují dle článku Zkouška rozpadavosti rektálních přípravků.

Tableta nebo tobolka se pokládá za rozpadlou, jestliže:

- a) na síťce nezůstal žádný zbytek nebo
- b) zůstal zde zbytek měkký bez tvrdého nezvlhčeného jádra, nebo
- c) na síťce nebo přilepené ke spodní části disku zůstaly úlomky obalu obalovaných tablet, případně úlomky tobolek.

K hodnocení se použije vybraná zkouška z níže uvedených.

Oděr neobalených tablet

Oděrem se rozumí poškození neobalených tablet mechanickým namáháním za definovaných podmínek, při kterých jsou tablety vystaveny vzájemnému odírání, mechanickým nárazům a pádům ve speciálním bubínku, čímž dochází k narušování jejich povrchu.

Postup zkoušky. Pro tablety do hmotnosti 650 mg včetně se jako zkoušený vzorek hodnotí celé tablety odpovídající co možná nejvíce hmotnosti 6,5 g. Pro tablety o hmotnosti větší je zkoušený vzorek deset celých tablet. Z tablet se na sítu č. 1000 odstraní volný prach třením jemným kartáčkem nebo profouknutím tlakovým vzduchem. Tablety se potom přesně zváží, umístí do bubínku a spustí se otáčení. Po 100 otáčkách bubínku se tablety vyjmou a odstraní se z nich volný prach stejným způsobem popsaným výše. Pokud není žádná tableta rozbita, zlomena nebo její větší část odštípnuta, zváží se tablety s přesností na

miligramy. Obvykle se zkouška provádí jednou. Pokud se tablety rozlomí, zkoušce nevyhovují, úbytek hmotnosti do 1% je vyhovující.

Pevnost tablet

Zkouškou se zjišťuje odolnost tablet proti rozdrčení za definovaných podmínek. Měří se síla potřebná k rozdrčení tablety.

Přístroj. Přístroj se skládá ze dvou proti sobě postavených čelistí, z nichž se jedna pohybuje směrem ke druhé. Rovné a hladké povrchy čelistí jsou kolmé na směr pohybu. Plocha čelistí musí být větší, než je plocha kontaktu čelistí s tabletou. Přístroj je kalibrován s přesností na 1 Newton.

Postup zkoušky. Tableta se umístí mezi čelisti, a to v případě potřeby s ohledem na tvar, dělicí rýhu a značení. Při měření jsou jednotlivé tablety orientovány vždy identicky vzhledem ke směru působící síly. Zkouška se provede s 10 tabletami. Je třeba dbát, aby před každým měřením byly z čelistí i z prostoru mezi nimi odstraněny všechny zbytky rozdrčených tablet.

Uvedený postup se nepoužívá, pokud je použito plně automatického zařízení.

Vyjádření výsledku. Výsledek zkoušky se vyjadřuje v průměrné, minimální a maximální hodnotě naměřené síly vždy v jednotkách Newton.

Nutno zaznamenat typ použitého přístroje a v případě, že jsou tablety nějakým způsobem mezi čelistmi přístroje orientovány, i způsob orientace tablet.

Zkouška disoluce tablet

Zkouškou disoluce se stanoví množství uvolněné léčivé látky z pevné lékové formy (tablety, tobolky a čípků) v předepsané kapalině a v předepsaném čase.

Není-li předepsána a schválena určitá metoda, lze použít přístroje s míchadly nebo přístroje s košíčky, nebo ve zvláštních případech přístroje s průtokovou celou. Pro každý léčivý přípravek u něhož je předepsána a schválena zkouška disoluce, jsou stanoveny následující podmínky k provedení zkoušky:

- přístroj, který má být použit; pokud je ve výjimečných případech použit přístroj s průtokovou celou, je nutno uvést typ použité cely;
- složení, objem a teplota disoluční kapaliny;
- čas, způsob a množství odebraného vzorku ke stanovení obsahu účinné látky, případně podmínky pro automatické vyhodnocování;
- metoda stanovení obsahu účinné látky;

požadavek na uvolňování účinné(ých) látky(ek) z přípravku v předepsaném čase.

Hmotnostní stejnoměrnost pevných jednodávkových lékových forem

Dvacet náhodně odebraných jednotek zkoušeného přípravku se jednotlivě zváží, nebo u jednodávkových přípravků v samostatných obalech se jednotlivě zváží obsah 20 jednotek a stanoví se jejich průměrná hmotnost.

Z dvaceti jednotlivě stanovených hmotností jednotek pevné lékové formy se smí nejvýše dvě hodnoty lišit od povolené odchylky. Žádná jednotlivě stanovená hmotnost se nesmí lišit o více než dvojnásobek této odchylky.

Obsahová stejnoměrnost jednodávkových lékových forem

Zkouška na obsahovou stejnoměrnost jednodávkových lékových forem je založena na stanovení jednotlivých obsahů léčivé látky v předepsaném počtu jednotek zkoušeného přípravku a určení, zda jednotlivé obsahy jsou v povolených mezích vzhledem k průměrné hodnotě obsahu.

Zkouška se neprovádí u polyvitaminových přípravků, u přípravků se stopovými prvky nebo v jiných zdůvodněných a povolených případech.

Postup zkoušky:

Za použití vhodné analytické metody se stanoví jednotlivé obsahy léčivé látky u deseti namátkově vybraných jednotek zkoušeného přípravku.

Tablety. Přípravek vyhovuje zkoušce, jestliže obsah účinné látky v každé jednotlivé jednotce je v rozmezí 85% až 115% průměrného obsahu. Přípravek nevyhovuje zkoušce, jestliže více než jeden jednotlivý obsah účinné látky je mimo toto rozmezí, nebo jestliže jeden jednotlivý obsah účinné látky je mimo rozmezí 75% až 125% průměrného obsahu účinné látky.

Jestliže jeden jednotlivý obsah účinné látky je mimo rozmezí 85% až 115% a žádný není mimo rozmezí 75% až 125%, stanoví se jednotlivě obsah účinné látky ve 20 jiných, náhodně vybraných jednotkách. Přípravek vyhovuje zkoušce, jestliže jeden jednotlivý obsah účinné látky ze 30 jednotek zkoušeného přípravku je mimo rozmezí 85% až 115% průměrného obsahu a není mimo rozmezí 75% až 125% průměrného obsahu účinné látky.

2.2

Přímé lisování^{5,6}

Historie

Až do konce padesátých let byla většina tablet vyráběna metodou vyžadující granulaci práškových komponent před procesem lisování. Primárním cílem kroku granulace je příprava volně sypaných a lisovatelných směsí aktivních a pomocných látek. Dostupnost nových nebo modifikace starých forem pomocných látek a použití nových nebo modifikace starých postupů dovoluje produkci tablet podstatně jednodušší cestou přímého lisování.

Termín přímé lisování se často používal pro lisování jednoduchých krystalických sloučenin (obvykle anorganických sloučenin s kubickou krystalickou strukturou, jako například chlorid sodný nebo bromid draselný) bez přidavku dalších složek. Pouze některé sloučeniny mají potřebné vlastnosti jako jsou sypanost, soudržnost a schopnost mazat pod tlakem a vytvořit tak kompaktní výlisek.

Nyní termín přímé lisování definuje proces, při kterém se tablety lisují přímo z práškové směsi aktivních látek a vhodných pomocných látek. Velmi účinné látky lze také nastříkat ve formě roztoku na pomocné látky.

Prvním přímo lisovatelným plnivem, které disponovalo jak sypaností tak lisovatelností, byla sprejově sušená laktosa, která ačkoliv se ukázalo, že má nedostatky pokud se jedná o barevnou stálost, iniciovala „revoluci“ v přímém lisování. Další přímo lisovatelná pojiva byla komerčně zavedena v šedesátých letech. Patří sem: Avicel (mikrokrystalická celulóza), první efektivní suché pojivo; škrob 1500, částečně pregelifikovaný škrob, který disponuje lepší sypaností a lisovatelností než běžný škrob; Emcompress volně sypaný, lisovatelný dikalciumfosfát; přímo lisovatelné cukry jako Nutab, Di-Pac a Emdex; druhy sorbitolu a manitolu. Ve stejné době došlo k velkým pokrokům v mechanismu lisování a plnění, které přímé lisování usnadňují. Na začátku osmdesátých let se staly strojní vybavení a pomocné látky natolik dostupné, že bylo možné vyrábět většinu tablet přímým lisováním.

Jednoduchost procesu přímého lisování je zřejmá, ale je to právě tato jednoduchost, která způsobila mnoho počátečních chyb při přechodu od vlhké granulace k přímému lisování. Přímé lisování by nemělo být vnímáno jako zjednodušená modifikace procesu výroby tablet. Vyžaduje nový přístup k výběru surovin, jejich tokovým vlastnostem a lisovatelnosti. Mnoho nedostatku v surovinách se skryje právě během granulace. Toto není

možné v přímém lisování. Bereme-li přímé lisování jako zvláštní výrobní proces, pak existuje jen málo léčiv, které mohou být přímo lisovány.

Nejzřetelnějšími výhodami přímého lisování jsou jeho ekonomická nenáročnost z důvodu zkrácení výrobního času, nižších nároků na vybavení, méně kroků validace a nižších energetických nároků. V zásadě dochází pouze k míchání a lisování. Na rozdíl od vlhké granulace při přímém lisování nepůsobí ani teplota ani vlhkost, které by mohly škodit stabilitě léčivých látek. Navíc přímé lisování se vyhýbá působení vysokých tlaků. Také dezintegrace je snadnější, protože přímo lisované tablety produkují primární částice snáze než granulát, který se musí nejprve rozpadnout. Přímé lisované tablety vykazují také chemickou stabilitu po delší časový interval.

Nevýhodami přímého lisování jsou například problémy s dosažením rovnoměrného rozptýlení částic při mísení a lisování. Proto léčiva obsažená ve velké dávce s velkým sypným objemem jsou pro přímé lisování nevhodná. Mikronizovaná léčiva vykazují větší tření mezi částicemi a tím se zhoršuje sypnost. Tento problém se řeší granulací prášků nebo lisováním nepatrně větších částic léčiva. Při výběru pomocné látky je nutné určit tzv. diluční potenciál hlavního pojiva. Je to poměr aktivní látky k použitému plnivu. Je nutné vybrat takové plnivo, u kterého není nutné použití vysokého lisovacího tlaku, který se vždy negativně projeví na rozpadu a rozpouštění výlisku. Horší sypnost látek vyžaduje přídavek kluzných látek. Dosažení trvalé homogenity směsi během mísení a tabletování vyžaduje buď jednotnou velikost částic a jejich hustotu nebo se provede postupné mísení, kdy je léčivo nejprve míseno s pomocnou látkou o největší velikosti částic. Rychlost lisování je nižší ve srovnání s granulátem. Další problémy jsou prašnost, barevnost tablet, kdy je možné u vysoce mikronizovaných léčiv dosáhnout jen lehce pastelových odstínů, a vysoká cena pomocných látek.

2.2.1 Pomocné látky v přímém lisování^{7,8}

Během procesu vlhké granulace jsou původní vlastnosti surového materiálu kompletně modifikovány. Řada nedostatků v surovém materiálu je zakryta během granulačního kroku. To neplatí pro přímé lisování. Přímé lisování nelze brát jako zjednodušenou modifikaci granulačního procesu pro výrobu tablet. Je vyžadován nový a kritický přístup k výběru pomocných látek.

Pomocné látky v přímém lisování se dělí dle své funkce do tří základních skupin:

- a) *Plnivo-pojivo* – jedna látka (laktosa, škrob, mikrokrytalická celuloza a jiné) zajišťuje obě funkce, proto se uvádějí společně.
- b) *Látky ovlivňující uvolňování léčiva* – a to buď *rozvolňovadla* – látky podporující rozpad tablet. Tuto funkci zajišťují buď přímo suchá pojiva (škrob, mikrokrytalická celuloza a jiné) nebo specifická rozvolňovadla (parciálně hydrolyzovaný škrob Starch 1500, sodná sůl karboxymethylcelulosity Ac-Di-Sol a jiné) anebo *látky prodlužující uvolňování léčiva* – např. Carbomera, některé deriváty celulosity.
- c) *Kluzné látky a mazadla* – kluzné látky zvyšují sypnost, mazadla snižují tření při lisování, zabraňují lepení tablet na stěny matrice a razidel. I v této skupině existují látky zajišťující obě funkce (stearan hořečnatý a jiné).

Při formulaci tablet procesem přímého lisování je výběr pomocných látek velmi důležitý, a proto jsou vlastnosti každého materiálu přísně sledovány. Existuje řada faktorů, které ovlivňují tento výběr. Jsou to jednak primární vlastnosti prášků (velikost, tvar částic, sypná hustota), jednak charakteristiky nutné pro tvorbu výlisku (sypnost, lisovatelnost), dále faktory ovlivňující stabilitu (vlhkost), cena, dostupnost atd. Pro přímo-lisovatelné formulace jsou nejvýznamnější vlastnosti suchých pojiv.

2.2.2 Suchá pojiva^{6,8,9,10}

Mnoho aktivních látek není možno v jejich krystalické nebo amorfní formě lisovat. Výběr optimálních plniv, nebo-li suchých pojiv pro přímé lisování, ovlivňuje více faktorů. Tyto faktory se liší přes primární vlastnosti prášků (velikost částic, tvar, sypná hustota, rozpustnost) a charakteristiky potřebné k tvorbě výlisků (sypnost a lisovatelnost), až po faktory nepříznivě ovlivňující stabilitu (vlhkost), cenu, dostupnost.

Bez pomoci těchto pomocných látek by bylo přímé lisování těžko proveditelné. Mezi nejdůležitější požadavky vztahující se na suchá pojiva patří:

- dobrá lisovatelnost k zajištění kompaktnosti výlisku i po ukončení působení lisovacího tlaku. Jen několik pomocných látek se dá přímo lisovat, aniž by nedocházelo k elastické obnově
- dobrá sypnost k zajištění homogenního a rychlého toku práškové směsi a k zajištění uniformního naplnění matrice

- dobrá mísitelnost k předejití segregace
- nízká citlivost na mazadla a kluzné látky
- dobrá chemická a fyzikální stabilita. Některá suchá pojiva jsou stabilní pouze za určitých podmínek. Z důvodu hygroskopických vlastností nemůže být většina látek na bázi cukrů a polyoly, s výjimkou většiny látek na bázi laktosy, skladována v prostředí s vysokou vlhkostí. Navíc je vlhkost faktorem limitujícím stabilitu aktivních látek v tabletě. Jiným příkladem suchého pojiva, kde stabilita hraje roli je dikalciumfosfát dihydrát, který snadno ztrácí vlhkost při skladování při teplotě nad 40°C
- inertní vlastnosti. Suchá pojiva by neměla urychlovat chemický ani fyzikální rozklad látek způsobený lisovacím tlakem nebo podmínkami skladování
- kompatibilita se složkami přípravku, kde jsou obsaženy
- nemělo by docházet k interferenci s biologickou dostupností aktivních látek
- podpurný efekt na rozpad tablety (je-li žádoucí)
- podpurný efekt na uvolňování látek (pokud je žádoucí)
- dobrá dostupnost na trhu
- konstantní kvalita
- cenová dostupnost

Žádné jednotlivé suché pojivo nesplňuje všechny požadavky. Nicméně některé částečně upravené produkty mají adekvátní tabletovací vlastnosti, aby mohly být použity jako suchá pojiva. Běžně jsou používány kombinace dvou suchých pojiv za účelem získání výhodných tabletovacích vlastností. Komponenty tabletovací směsi na sebe mohou působit synergicky nebo antagonicky.

Suchá pojiva lze rozdělit na základě jejich rozpustnosti ve vodě:

Rozpustná suchá pojiva

a) Laktosa a její deriváty

Sprayově sušená laktosa

Nejstarší, ale doposud často užívaná látka v technologii přímého lisování tablet. I přes některé nevýhody způsobila v 50. letech 20. století převrat v technologii výroby tablet. Značnou nevýhodou je její barevná nestálost, špatná lisovatelnost a nevhodnost pro lisování léčivých látek ve vysoké dávce. Je relativně nehygroskopická. Má výbornou sypanou hustotu a sypanost, nejlepší ze všech plniv, díky téměř kulovitému tvaru jejích částic. Pevnost tablet se zvyšuje se zmenšováním velikosti částic. Je připravována z mléčné syrovátky.

Krystalická laktosa

Jedná se o bílou, na vzduchu stabilní látku, bez zápachu, velmi dobře rozpustnou ve vodě. Pro přímé lisování se doporučuje D(+) laktosa, která má velmi dobré tokové vlastnosti.

Bezvodá laktosa

Lehce sypná krystalická látka bez vody vázané hydratací. Má výborné sypné a kompresibilní vlastnosti.

Laktoglobulinlaktosa

Je to proteino-glycidový výtažek ze sterilizovaného mléka. Používají se tři základní druhy, které se liší obsahem laktosy a dusíkatých látek. Částice mají kulovitý tvar, který zaručuje dobré tokové vlastnosti. Tablety s laktoglobulinlaktosou mají delší dobu rozpadu.

b) Sacharosa a její deriváty

Tablety, v nichž je obsažena, jsou citlivé na vlhkost, nerozpadají se, ale rozpouštějí. Jedná se především o žvýkácké tablety a orální tablety. Pokusy lisovat sacharosu přímo nebyly úspěšné, proto byla převedena do několika modifikací k tomuto účelu vhodných.

Di-Pac

Jedna z prvních modifikací. Je to kokrytalizát 97% sacharosy a 3% vysoce modifikovaných dextrinů. Má dobré sypné vlastnosti a výbornou barevnou stabilitu.

Nu-Tab

Obsahuje 95% sacharosy, 4% invertního cukru, kukuřičný škrob a stearan hořečnatý. Jeho částice jsou poměrně velké, což zaručuje dobrou sypnost.

Mannitab

Má stejné chemické složení jako Nu-Tab, je ale připravován jiným technologickým postupem.

Sugartab

Aglomerovaná sacharosa s 3-10% invertního cukru. Jeho velké částice mohou působit problémy s mísením. Má vyšší požadavky na mazadlo, než ostatní přímo lisovatelné cukry.

c) Manitol

Polyalkohol sladké chladivé chuti, jehož sladivost je poloviční ve srovnání se sacharosou. Není hygroskopický a má dobré tokové vlastnosti. Práce s manitolem vyžaduje přidavek mazadla.

d) Sorbitol

Je izomer manitolu. Liší se hlavně svou hygroskopičností. Používá se krystalický. Oba tyto cukerné alkoholy se používají ve žvýkacích tabletách, protože vyvolávají v ústech příjemné pocity díky hladkému povrchu a chladivému efektu.

e) Maltodextriny

Získávají se enzymatickou hydrolyzou kukuřičného škrobu. Nejpoužívanější druhy jsou MD 02, MD 03 a MD 05. Liší se obsahem glukosy, maltosy a polysacharidů.

Nerozpustná suchá pojiva

a) Škroby a jejich deriváty

Jsou široce používané pomocné látky, které ovšem ve své základní formě nemají dobré sypné a lisovací vlastnosti. Proto se používají jejich modifikované formy. Patří sem například modifikovaný kukuřičný škrob STA-Rx 1500 a amylosa získávaná z bramborového škrobu. Obě látky mají dobré tokové vlastnosti a podporují rozpadavost tablet (funkce rozvolňovadla).

b) Celulosa a její deriváty

Celulosa se získává z rostlinných vláken po odstranění ligninu hydroxidem sodným. Existují tři druhy (α, β, γ). Pro tabletování se používá α celulosa ve formě vláknité, amorfní a mikrokrytalické. Vlákniatá celulosa Solka-Floc se z důvodu špatné sypnosti a lisovatelnosti v přímém lisování využívá především jako rozvolňovadlo. Amorfní celulosa Elcema se vyrábí ve 4 různých formách (lišící se velikostí částic). Jednoznačně nejlepší pomocnou látkou pro přímé lisování je mikrokrytalická celulosa (Avicel, Emcocel, Vivapur). Tato látka je nejstlačitelnější ze všech přímo lisovatelných plniv, vytváří pevné výlisky a má největší diluční potenciál. Díky poréznímu povrchu působí také jako rozvolňovadlo.

c) Vápenaté fosforečnany

Tyto látky se vyskytují ve 4 formách vhodných pro přímé lisování:

- dihydrát fosforečnanu vápenatého, jinak také Emcompress nebo Di-CAFOS
- bezvodý fosforečnan vápenatý „těžký“ (Di-CAFOS A)
- bezvodý fosforečnan vápenatý „lehký“ (Di-CAFOS AN)
- fosforečnan vápenatý sprayově sušený (Tri-CAFOS S)

Nejnámější a nejpoužívanější z těchto látek je Emcompress, který má dobrou sypnost a lepší lisovatelnost než sprayově sušená laktosa. Ke slisování dochází mechanismem

drcení částic. Nově vzniklé mezipovrchy nejsou obaleny mazadlem, které proto nemá na tablety změkčující vliv. Ve vodě je nerozpustný, ale rozpouští se v žaludeční šťávě.

Způsoby zlepšení vlastností suchých pojiv pro přímé lisování¹¹

Bez předchozí fyzikální modifikace lze přímo lisovat pouze některé pomocné látky. Proto se hledaly způsoby, jak zlepšit a vhodně přizpůsobit fyzikálně-mechanické vlastnosti plniv pro přímé lisování. Během posledních let byl v oblasti suchých pojiv proveden významný pokrok. Suchá pojiva se vyznačují vystupňovanými fyzikálně-mechanickými vlastnostmi výhodnými pro přímé lisování. Nejdůležitějšími modifikacemi jsou:

1. Drcení a/nebo sítování

Mnoho přímo lisovatelných materiálů je připravováno krystalizací. Velikosti krystalu a částečně tvar krystalu je vybírán pomocí sítování nebo, v některých případech, po rozdrcení. Tvar a velikost částic závisí na procesu drcení nebo na velikosti a tvaru ok daného síta. Ačkoliv účelem sítování a drcených materiálů pro přímé lisování je primárně upravovat tokové vlastnosti, lisovatelnost je ovlivněna také, a to změnou vlastní částice jako je jejich povrch a možná povrchová aktivace.

2. Speciální metody krystalizace

Podmínky krystalizace určují velký rozsah vlastností přímo lisovatelných materiálů. Řízená krystalizace propůjčuje pomocným a léčivým látkám lepší tokové vlastnosti.

U polymorfismu je lisovatelnost polymorfní hmoty odlišná díky vnitřnímu uspořádání molekul uvnitř krystalu. Síly působící na vzorek nejsou předány jednotně a klouzání molekul je více či méně obtížné; závisí na krystalové struktuře. Krystalické látky jsou náchylné k plastickým deformacím, jež závisí na stupni symetrie uvnitř krystalu. Čím je stupeň symetrie v krystalové struktuře větší, tím je látka více náchylná k deformaci. Symetrie uvnitř krystalové struktury se snižuje v následujícím pořadí: kubická, hexagonální, tetragonální, rhombohedrální, ortorhombická, monoklinická a triklinická. Proto kubické krystaly chloridu sodného a draselného mohou být lisovány přímo.

Kokrystalizace cukrů s malými koncentracemi jiných materiálů vede ke vzrůstu pevnosti. Lisovatelnost je rovněž vyšší u polykrystalických aglomerátů. Rekrystalizací získají částice nepravidelný tvar s oblými hranami, jež vykazují lepší lisovatelnost a nižší tření s razidly a matricemi.

Alternativní metody krystalizace mohou zlepšit lisovací vlastnosti přímo lisovatelných materiálů.

3. Sprejové sušení

Sprejové sušení zahrnuje rozprašování vodného roztoku nebo suspenze do vodné spršky. Kontakt mezi vodnou sprškou a horkým vzduchem v sušící komoře má za následek vypařování vlhkosti. Díky sférické povaze kapalných částic je výsledný sprejově sušený materiál po vypaření vody tvořen porézními kulovitými aglomeráty pevných částic s jednotnou velikostí.

Distribuce velikosti částic sprejově sušeného materiálu je řízena procesem atomizace a typem sušící komory. Rychlé chlazení roztoku a vysoký stupeň krystalizace, jaké poskytují sprejové technologie, produkují tuhé látky s velmi neúplnými strukturami obsahujícími malé množství amorfního materiálu. Amorfní složka se chová jako pojivo.

Další výhodou této kategorie je zvýšení sypanosti, která je dána sférickou povahou aglomerovaných částic.

První takto úspěšně zpracovanou pomocnou látkou byla laktosa.

4. Granulace, aglomerace a potahování

Granulace a aglomerace způsobí přeměnu malých kohezivních prášků se špatnou sypaností na přímo lisovatelnou formu s přijatelnou sypaností. Granulace vede k tvorbě téměř kulovitých částic s relativně vysokou sypanou hustotou a pevností. Aglomerace naopak dá vznik tvarově nepravidelným částicím s relativně nízkou sypanou hustotou a pevností. Pokud mají primární částice vlastní vazebné vlastnosti, pak není nutný přídavek pojiva, v opačném případě ano. Přítomnost malých částic v aglomerátech zvyšuje kompaktnost.

Granulace práškové celulosy nebo škrobu zlepší jejich sypanost, ale zvýší citlivost k mazadlům.

5. Předbobtnání

Stlačitelný škrob je vyráběn parciální hydrolyzou kukuřičného škrobu. Volný amylopektin zlepšuje vazebné vlastnosti, kdežto volná amylosa zlepšuje rozpad produktu.

6. Dehydratace

Termální nebo chemická dehydratace pevných látek způsobí zlepšení tokových a vazebných vlastností a nárůst pevnosti u řady materiálů.

7. Hybridizace

Proces hybridizace je založen na principu vzájemného působení práškových směsí. Při mísení hrubého a jemného prášku v daném poměru dochází k tvorbě elektrického statického náboje, který způsobí, že jemný prášek adhezuje na povrch hrubého prášku. Vnější (jemný) prášek by mohl být odtržen od svého nosiče, pokud by nebyl následně proveden proces zvaný hybridizace, který tomuto procesu předchází. Hybridizace rozptýlí prášky a dodá mechanickou/tepelnou energii k pevnému ukotvení jemných částic na povrchu částic hrubých a/nebo potažených hrubých částic jemnými částicemi.

Ačkoliv tato nová technika není ještě používána v přímém lisování léčiv, je zde velká pravděpodobnost, že zde v budoucnu najde své uplatnění.

2.2.3 Suchá pojiva na bázi mikrokrytalické celulosy^{12,13}

Mikrokrytalická celulosa je definována jako čištěná, částečně depolymerizovaná celulosa připravená z α -celulosy získané jako drť z vláknitých rostlin pomocí minerálních kyselin. Celulosa vlákna jsou v počátečním materiálu složena z milionů mikrovláken. V mikrovlákněch můžeme stanovit dvě oblasti. Oblast amorfní, která je flexibilní hmotou řetězců celulosy a krystalickou oblast, která je složena z těsných svazků celulosových řetězců do rigidního lineárního uspořádání. Řízenou hydrolýzou se amorfní frakce velkou měrou odstraní. Po čištění filtrací a sprayovým sušením obdržíme suché porézní mikrokrytaly. Kontrolou rozdrobnění a sušení lze měnit distribuci velikosti částic.

Poprvé se mikrokrytalická celulosa začala prodávat v roce 1964 firmou FMC corp. Philadelphia pod názvem Avicel[®] PH ve čtyřech různých velikostech částic s různými vlastnostmi. Následovala řada dalších Avicelů lišících se velikostí částic, obsahem vlhkosti, sypanou hustotou.¹⁴

Typy Avicelu® PH

Stupeň	průměrná velikost částic [μm]	obsah vlhkosti (%)
PH-101	50	5
PH-102	100	5
PH-102SCG	120	5
PH-103	50	5
PH-105	20	5
PH-112	100	1,5
PH-200	200	5
PH-301	50	5
PH-302	90	5

Na farmaceutickém trhu existují též jiné značky. Nejdůležitější jsou Emcocel® 50M (srovnatelný s Avicel® PH-101) a Emcocel® 90M (srovnatelný s Avicel® PH-102).

Mikrokrystalická celulóza je oblíbená z důvodu dobré pojivové schopnosti. Působí také jako rozvolňovadlo a používá se jako plnivo při vlhké granulaci nebo jako plnivo pro tobolky. Díky tyčinkovitému tvaru částic, jejich velikosti a malé sypné hustotě jsou tokové vlastnosti mikrokrystalické celulózy špatné. Avicel® PH-102 má lepší tokové vlastnosti, protože se jedná o směs aglomerátů a primárních částic. Sypnost Avicelu® PH-103 a PH-105 je horší než u PH-101 a je připisována rozdílu v obsahu vlhkosti nebo velikosti částic. FMC uvedl Avicel® PH-200 s hlavním rozměrem částic 200 μm za účelem zlepšení tokových vlastností. Lepší tokové vlastnosti Avicelu® PH-200 jsou připisovány existenci kulovitých agregátů a větší velikosti částic. Některé nevýhody těchto větších částic jsou větší citlivost na mazadla a nižší nosná kapacita.

Při lisování se u mikrokrystalické celulózy předpokládá několik mechanismů vyrovnávání vnitřního pnutí způsobeného deformací. Při nízkých lisovacích silách se vyrovnává vnitřní pnutí nepatrně elastickou deformací. To bylo vysvětleno existencí duté mikrofibrilární struktury. Při vyšších tlacích dochází buď dále k deformacím nebo permanentním deformacím – nespecifickému plastickému toku. Plastický tok je důležitý faktor mající vliv na lisovatelnost mikrokrystalické celulózy.

Plastická deformace je usnadněna přítomností rovin skluzu, dislokací a malými rozměry jednotlivých krystalků. Hydrolyza, jako část procesu produkce, je zodpovědná za formování ploch skluzu a za plastickou deformaci částic.

Vysoká pojivost je způsobena vodíkovými můstky mezi hydroxylovými skupinami na plasticky deformovatelných přilehlých celulosových částicích. Hydroxylové skupiny se při lisování dostanou do těsného kontaktu v extrémně velké ploše. To je také důvod pro extrémně dobré zhutnění mikrokystalické celulosy. Mimořádně dobré pojivové vlastnosti se odrážejí v extrémně vysokém pojivovém indexu, zatímco její index lomu je velmi nízký.

Zhutnění (stlačitelnost) mikrokystalické celulosy závisí na obsahu vlhkosti. Bylo potvrzeno, že při rovnovážné vlhkosti, která činí 5%, je největší podíl vody uvnitř porézní struktury a je vázán vodíkovými můstky uvnitř částic. Během plastické deformace funguje tato vlhkost v pórech jako mazadlo a usnadňuje klouzání a tok uvnitř jednotlivých mikrokystalů. Nejpevnější výlisky vznikají, obsahuje-li mikrokystalická celulosa 7,3% vlhkosti. Nejnižší tendence k víčkování je při obsahu vlhkosti od 3,2% do 6,1% vlhkosti.

Velikost částic má jen malý vliv na lisovatelnost. Nejlepší výsledky byly dosaženy s částicemi o velikosti 80 – 100 μm .

Mikrokystalická celulosa má vysoký diluční potenciál definovaný jako schopnost daného množství pomocné látky vázat specifické množství aktivní látky do akceptovatelné tablety. Tento vysoký diluční potenciál se přisuzuje nízké sypané hmotnosti, která způsobuje vysokou krycí schopnost a také široký rozptyl velikosti částic.

Dezintegrace tablet z mikrokystalické celulosy je přisuzována penetraci vody do hydrofilní matrix tablety prostřednictvím kapilárních sil pórů a následným narušením vodíkových můstků. Měření penetrace ukazuje, že tablety z mikrokystalické celulosy vykazují extrémně rychlou penetraci. Rozšiřování pórů rozrušováním vodíkových vazeb má za následek poměr mezi původním objemem pórů a příjmem vody až 20. Nedostatek dezintegrace v kapilárách s nízkou dielektrickou konstantou potvrzuje teorii, že dezintegrace je způsobena přerušováním vodíkových můstků. Zvýšení lisovací síly má za následek delší dobu dezintegrace jako efekt snížení průniku vody do tablet.

Díky vysoké ceně, špatným tokovým vlastnostem a nízké sypané hmotnosti se mikrokystalická celulosa nepoužívá pouze jako primární pojivo ve výrobě tablet, ale mísí se s levnějším plnivem s dobrou sypaností jako je α -laktosa monohydrát 100 nebo dikalcium fosfát dihydrát. Směsi mikrokystalické celulosy a α -laktosy monohydrátu 100, sprejově sušené laktosy, aglomerované laktosy mohou být lisovány bez problémů na

rotačních vysokorychlostních lisech s nuceným plněním. Lisovatelnost Avicelu® PH-102 a α -laktosy monohydrátu 100 v poměru 1:3 a Avicelu® PH-101 a α -laktosy monohydrátu v poměru 1:9 jsou neuspokojivé.

2.2.3.1 Vivapur®¹⁵

Německá firma Rettenmeier & Söhne vyvinula mikrokrystalickou celulosu Vivapur®. Na trhu je běžně dostupných 11 typů Vivapurů s různou velikostí částic, celkovou hustotou a obsahem vlhkosti. Některé z nich jsou stručně charakterizovány v následující tabulce.

Vivapur®- druhy	Průměrná velikost částic [μm]	Maximální obsah vlhkosti [%]	Sypná hustota [g/cm ³]	Použití
99	12	5	0.20	Inertní nosič, velmi čistý
105	25	5	0,23	Nosič pro nekrystalická léčiva a kapalně rostlinné extrakty, velmi dobrá absorpce olejových látek
101	50	5	0,29	Nejpopulárnější typ, vhodný pro všechny tabletovací procesy, speciálně pro vlhkou granulaci
103	50	3	0,32	Stejná kvalita jako Vivapur 101, ale menší vlhkost; vhodný pro tabletování látek citlivých na vlhkost
301	50	5	0,38	Stejná velikost částic jako Vivapur 101, ale vyšší sypná hustota a lepší tok
102	90	5	0,31	Lepší tok než Vivapur 101; vhodný pro přímé lisování; zlepšuje tok při plnění tobolek
112	90	3	0,35	Stejná kvalita jako Vivapur 102, ale menší vlhkost; vhodný pro tabletování látek citlivých na vlhkost
12	160	5	0,33	Výborné tokové vlastnosti, vynikající pojivo; prospěšný pro produkci rostlinných léčiv a vynikající pro přímé lisování
200	190	5	0,34	Dobry tok pro přímé lisování

Szabo-Révész¹⁶ zkoumal ve své práci vlastnosti Vivapuru 101 a 102 a porovnával je s Avicel PH-101. Vivapur i Avicel mají nestejnou vláknitou strukturu, vlákna Vivapuru jsou ovšem hladší a konce vláken méně chomáčkovité. Důsledkem těchto morfologických rozdílů je, že oba Vivapury mají lepší tokové vlastnosti než Avicel PH-101. Lisovatelnost Vivapurů (zvláště Vivapuru 101) je lepší než u Avicelu PH-101, což může být přisouzeno lepší kapacitě vyplnění prostoru. Takové tabletové směsi obsahující Vivapur 101 nebo 102 mají lepší lisovatelnost a poskytují tvrdší tablety než Avicel PH-101, což se projevuje delší dobou rozpadu a menším stupněm disoluce aktivní látky.¹⁷

2.2.3.2 Silicifikace mikrokrystalické celulosy¹⁷, Prosolv[™] SMCC^{18, 19}

V nedávné době byla vyvinuta modifikovaná silicifikovaná mikrokrystalická celuloza (dále SMCC) s cílem zlepšení pojivových vlastností při vlhké granulaci i v přímém lisování.

Má-li se brát v úvahu zjevné zlepšení pevnostních vlastností pomocné látky, je důležité znát mechanismy vazeb v lisovaném materiálu.

V rámci kategorizace materiálů může být mikrokrystalická celuloza (dále MCC) považována za semikrystalický polymer. Dalo by se očekávat, že mechanické vlastnosti budou určovány krystalickou částí. To je částečně pravda pro semikrystalické polymery jako například polyethylen. V těchto typech polymerů je zpracování dosaženo termálně indukovaným tokem, tedy zahřátím k bodu tání (T_m) krystalů. Ačkoliv tyto typy systémů mohou být považovány za náhodný blok řetězců kopolymerů, mikroskopická struktura je v podstatě isotropní. Toto neplatí pro mikrokrystalickou celulosu. Struktura mikrokrystalické celulosy může být považována složenou z agregátů částic celulosy. Všeobecně se uvažuje, že obsahuje amorfni a krystalické části. Co se týká zpracování, je mikrokrystalická celuloza upravována zcela odlišně od jiných polymerních systémů tím, že T_m a T_g nejsou brány v úvahu. Materiál je jednoduše vylisován do požadovaného tvaru. Protože se jen těžko dosáhne T_m , budou to vlastnosti struktury celulosy, které určí chování materiálu při zpracování. Bylo zveřejněno, že silicifikace mikrokrystalické celulosy není rozeznatelná modifikace ve smyslu primární struktury jako je velikost částic, distribuce, porozita a krystalinita. Tyto tři charakteristiky částic budou rozhodujícími faktory v lisovatelnosti MCC. Abychom pochopili mechanismus, kterým je zlepšena funkčnost silicifikované mikrokrystalické celulosy, materiály MCC a SMCC byly

studovány jako jednoduché prášky a byly lisovány bez přítomnosti mazadla a relativně pomalou lisovací rychlostí.

Lisováním MCC a SMCC relativně nízkou rychlostí vznikají výlisky s porovnatelnou relativní hustotou, oba materiály vykazují porovnatelné chování při lisování. Pevnost tablet v tahu u SMCC byla vyšší než u MCC, její zvýšení bylo markantnější u rozměru 90 μm . Vliv na tuhost byl také zřetelný, energie rozpadu byly významně vyšší, opět více u většího rozměru částic. Tyto rozdíly nelze vysvětlit pouze změnou velikosti částic, porozitou nebo krystalinitou SMCC. Pozorováním plochy v místě, kde tableta praskne při testování pomocí elektronového mikroskopu bylo zjištěno, že k porušení vazeb dochází hlavně na interpartikulární úrovni. Zvýšení pevnosti může být spíše důsledkem mezipovrchových interakcí než modifikací objemových vlastností MCC. Toto souhlasí s daty pro lubrikovanou SMCC a MCC, kdy silicifikace dává vzniku materiálu s větší vazebnou schopností. Také se zjistilo že čím vyšší rychlost lisování, tím vyšší pevnost.

Umístění oxidu křemičitého²⁰

Oxid křemičitý je lokalizován především na povrchu částic SMCC, ale byl detekován i uvnitř, kde je důsledkem procesu silicifikace nebo agregace částic. Potvrdilo se, že silicifikace modifikuje mikroskopickou charakteristiku povrchu MCC. Toto je důležitý poznatek, protože silicifikace mění mezipovrchovou pevnost a ovlivňuje interakci se stearanem hořečnatým ve smyslu kompetitivní inhibice vazebných míst a potlačením jeho vlivu na snížení pevnosti tablet.²¹ Dále zvýšení pevnosti může být také v důsledku přítomnosti CSD uvnitř částic.

Prosolv[™] SMCC

Prosolv[™] SMCC je firemní označení směsného suchého pojiva na bázi mikrokrystalické celulosy obohacené o 2% koloidního oxidu křemičitého. Tato látka je dostupná ve dvou formách, které se liší velikostí částic. První forma SMCC 90 má stejnou distribuci velikosti částic jako Avicel PH-102 a její prioritní využití je přímé lisování. Druhá forma SMCC 50 s menší distribucí velikosti částic než Avicel PH-101 se používá především v procesu vlhké granulace, v přímém lisování bývá kombinována s SMCC 90. V přímém lisování tato látka zlepšuje lisovatelnost, významně zlepšuje sypnost a udává se její nízká citlivost na přítomnost mazadla. Tablety mají vyšší pevnost než z čisté mikrokrystalické celulosy a to u obou velikostních stupňů. U některých výrobních

formulací byla zjištěna vyšší lisovatelnost až o 50-70% na rozdíl od mikrokrytalické celulosy. Toto plnivo umožňuje zpracovat do tablet přímým lisováním i některá špatně lisovatelná léčiva ve vysoké dávce. Zlepšení sypnosti přináší zlepšení hmotnosti a obsahové stejnoměrnosti tablet. Sypný objem SMCC 90 je vyšší než Avicel PH-102 a téměř dosahuje stejných hodnot jako Avicel PH-200, jenž má větší částice.

2.2.4 Suchá pojiva na bázi laktosy^{22,23}

Laktosa je přírodní disacharid produkovaný z kravského mléka, které obsahuje přibližně 4,6% laktosy. Chemicky se laktosa skládá z jedné glukosové a jedné galaktosové jednotky. Existuje ve dvou chemických formách, α -laktosa a β -laktosa a může být jak v krystalické tak v amorfní formě. Krystalická α -laktosa se objevuje jako monohydrát nebo jako bezvodá. Čistá amorfní laktosa není komerčně dostupná a je obecně modifikována v různém rozsahu. Modifikované formy laktosy mohou obsahovat různé množství vody závislé na obsahu amorfní formy. Surová α -laktosa monohydrát je produkována z kaseinu nebo z tvarohové syrovátky evaporací nebo krystalizací. Pro produkci farmaceutické laktosy se hrubý produkt ještě dodatečně čistí rekrystalizací. V závislosti na teplotě krystalizace můžeme získat jednotlivé typy laktosy. Pod 93°C laktosa precipituje jako α -laktosa monohydrát a nad 93°C jako bezvodá β -laktosa. α -laktosa může být vyrobena také buď dehydratací do bezvodé α -laktosy nebo sprejovým sušením na sprejově sušenou formu nebo granulací na aglomerovanou formu. Jednotlivé typy laktosy mají různé vlastnosti pro lisování.

α -Laktosa monohydrát

α -Laktosa monohydrát je nejrozšířenější formou laktosy užívané jako plnivo při výrobě tablet. Nazývá se také hydrátová laktosa nebo pravidelná laktosa. Obecně se používá v práškové formě jako plnivo tablet připravovaných vlhkou granulací. Při přímém lisování se α -laktosa monohydrát 100 mesh používá zejména z důvodu dobrých tokových vlastností.

Celkový obsah vody v α -laktose monohydrátu je zhruba 5,2%, 0,2% je volně vázaná voda. Laktosa je distribuována ve velikosti od 45/50 mesh do 325 mesh. V porovnání s jinými pojivy jsou její pojivové vlastnosti relativně špatné. Různé studie ukázaly, že α -laktosa monohydrát se lisuje hlavně fragmentací, jiné studie ukázaly, že ke zhutňování dochází fragmentací a plastickou deformací. Z důvodu jejího vyššího účinného lisovacího

tlaku se dospělo k názoru, že krystalická α -laktosa monohydrát je křehčí než sprejově sušené laktosy a bezvodá β -laktosa. Toto je přisouzeno hranatějšímu tvaru α -laktosy monohydrátu ve srovnání se shluky menších krystalů přímo lisovatelné laktosy. Bylo dokázáno, že u práškové α -laktosy monohydrátu se stoupající velikostí částic roste relativní hustota při dané lisovací síle.

Mezi drtící silou a povrchem pórů tablet lisovaných z různých typů krystalické laktosy různými silami byla nalezena specifická lineární spojitost, která byla platná pro celý rozsah velikosti částic (32 – 400 μm) α -laktosy monohydrátu.

Bylo dokázáno, že vazebná kapacita je přímo ve vztahu s povrchem prášku. Lisovatelnost se tedy zdá být závislá na struktuře částic, která je dána výrobními podmínkami. Pozvolná krystalizace laktosy produkuje jednoduché krystaly s malým povrchem prášků a špatnými lisovacími vlastnostmi (α -laktosa monohydrát). Výsledkem rychlé krystalizace dehydratací nebo sušením na válci jsou agregáty mikrokystalů (bezvodá laktosa). Díky většímu povrchu prášku mají tyto nepravidelné krystaly ve srovnání s pravidelnými krystaly α -laktosa monohydrátu lepší vazebnou kapacitu.

Pevnost tablet lisovaných z α -laktosy monohydrátu vzrůstá se snížením velikosti částic pomocné látky.

Za nepřítomnosti mazadla v tabletách z α -laktosy monohydrátu dochází ve vodě k jejich velmi rychlému rozpadu. V opačném případě, kdy jsou použita hydrofobní mazadla, je penetrace vody do výlisku silně inhibována. Tento efekt může být docela dobře odstraněn přidáním mikrokystalické celulosy nebo vysoce bobtnajícího rozvolňovačla.

V praxi je 100-mesh α -laktosa monohydrát často kombinován s mikrokystalickou celulosou. Výsledkem této kombinace je silný synergistický efekt příznivě ovlivňující dobu rozpadu, kdežto pevnost tablet zůstává úměrně s procentuálním zastoupením mikrokystalické celulosy ve výlisku. Proto je v přímém lisování tato směs dvou pomocných látek jedna z nejpoužívanějších.

2.2.4.1 Aglomerovaná laktosa²⁴, Tablettosa[®]100²⁵

Průměrné pojivové vlastnosti α -laktosy monohydrátu mohou být zlepšeny přeměnou do aglomerované formy. Tablettosa produkovaná ve fluidní sušárně od firmy Meggle je tvořena výhradně agregovanými krystaly α -laktosy monohydrátu, neobsahuje amorfni laktózu. Jiná komerčně dostupná aglomerovaná laktóza je Pharmatosa DCL 15 od DMV, nebo Dilaktosa od firmy Freund. Tokové vlastnosti Tablettosy jsou dobré, ale jsou

poněkud negativně ovlivňovány velkou distribucí částic a vysokým procentem prachových částic. Tablettosa je odolná proti opotřebení v planetovém mixéru.

Pojivové vlastnosti Tablettosy jsou lepší než α -laktózy monohydrátu 100 Mesh, ale ne tak dobré, jako sprejově sušené laktosy nebo bezvodé beta laktosy.

Zjistilo se, že lisovatelnost granulované frakce je závislá na objemové hustotě a na typu použité laktosy. Obecně se vzrůstem objemové hustoty klesá lisovatelnost granulátu. Z toho vyplynulo, že se vzrůstem porozity vzrůstá deformační potenciál. Vysokého deformačního potenciálu (vysoké lisovatelnosti) může být dosaženo granulací procedurou jako je fluidní granulace, ve které je docíleno nízké objemové hustoty. To znamená, že zvýšená lisovatelnost Tablettosy ve srovnání s α -laktosou monohydrátem 100 Mesh musí být přisouzena granulární struktuře.

Tablettosa 100 je obchodní název pro aglomerovanou α -laktosu monohydrát a nový člen skupiny Tablettosa 70/80. Je speciálně vyvinuta pro přímé lisování, kombinuje tokové vlastnosti hrubé laktosy a lisovatelnost práškové laktosy.

Tokové vlastnosti Tablettosy 100 jsou velmi dobré a zůstávají zachovány i při mísení s aktivními látkami se špatnými tokovými vlastnostmi.

Lisovatelnost Tablettosy 100 je lepší v porovnání s Tablettosou 70/80. Produkty z Tablettosy 100 vykazují vysokou pevnostní stabilitu za různých skladovacích podmínek. To je základní předpoklad pro konstantní hodnoty disoluce a dezintegrace.

2.2.5 Směsná suchá pojiva²⁶

Směsná suchá pojiva se obecně používají za účelem využití výhodných a potlačení nevýhodných vlastností jednotlivých komponent. Funkčnost jednotlivých složek směsi je zvýšena speciálním technologickým postupem, kterým jsou jednotlivé složky vhodně kombinovány. Směsná suchá pojiva mají větší význam v přímém lisování než jednoduché fyzikální směsi. Z toho důvodu začaly být nabízeny hotové směsi pro přímé lisování. Příkladem může být Emcompress s rozvolňovadlem. Největší nevýhodou směsných suchých pojiv je, že podíl jednotlivých pomocných látek je stálý a nemusí být vždy optimální pro danou léčivou látku a dávku v tabletě. Výběr pojiva-plniva, rozvolňovadla, mazadla a jejich koncentrace by měly být optimalizovány ve vztahu k léčivé látce. Volba závisí na optimalizaci všech parametrů tablety, musí zohledňovat funkci jednotlivých pomocných látek ve výrobku a jejich interakce. V současnosti se výrobou těchto produktů zabývají například firmy BASF, MEGGLE či DMV.

Příklady suchých pojiv :

Luidipress – směsný produkt složený z 93,4% z α -laktosy monohydrátu, 3,2% polyvinilpyrolidonu a 3,2% krosповidonu;

Pharmatosa DCL 40 – směsný produkt z 95% bezvodé laktosy a 5% laktitolu;

Cellaktosa vyráběná smísením a aglomerací 75% α -laktosy monohydrátu a 25% práškové celulosy;

Prosolv SMCC složený z 98% mikrokrystalické celulosy a 2% oxidu křemičitého.

2.2.6 Mazadla^{27,28,29,30}

Mazadla jsou pomocné látky snižující tření při lisování tablet a jejich vytlačování z matrice. Zároveň zabraňují ulpívání lisovaného materiálu na stěnách matrice a na plochách razidel. Mnohé mají také pozitivní vliv na tokové vlastnosti a plní tak i funkci kluzných látek.

Ideální mazadlo by mělo snižovat tření již v malé koncentraci bez vedlejších účinků na formulaci tablet. Mělo by být chemicky inertní, bez zápachu, levné a dostupné. Svými vlastnostmi se ideálnímu mazadlu blíží často používaný stearan hořečnatý.

Mazadla snižují třecí sílu během tabletování. Jejich účinnost je charakterizována tzv. koeficientem tření μ , který je podílem frikční síly a normálového zatížení. Frikční síla je součinem smykového tření a kontaktní plochy. Normálové zatížení daného materiálu je součin reálné plochy povrchového kontaktu a materiálového parametru, který souvisí s pevností tělesa. Čím je koeficient tření menší, tím je účinnost mazadla vyšší.

Typy lubrikace

Hlavní typy lubrikace jsou hydrodynamická (fluidní) a mezní (styková). Při fluidní lubrikaci se dva povrchy pohybují tak, jako by byly oddělené vrstvou kapalného mazadla a odpor vůči pohybu závisí na viskozitě mazadla. Tímto mechanismem působí například parafin a minerální oleje. Při výrobě tablet se používají zřídka, protože i ve velmi jemné disperzi vytvářejí na povrchu tablet mastné skvrny.

Ve farmaceutických systémech se používá především mezní neboli styková lubrikace. Styková lubrikace je výsledkem přítomnosti přilnavých polárních částic molekuly s dlouhým uhlíkovým řetězcem ke kovovému povrchu matrice a razidel, na kterém je jemná vrstvička hydrofilních kovových oxidů. Přilnavost těchto mazadel je díky polární části větší než nepolárních mazadel fluidního typu.

Volba mazadel

Lubrikační proces je výsledkem kombinací faktorů, které zahrnují typy mazadel, způsob lubrikace a mechanický proces, jehož výsledkem je konečná léková forma.

Při výběru mazadla je důležitá cena a požadované vlastnosti tablet. K daným požadavkům patří doba rozpadu tablet, stupeň disoluce, mazací a sypné vlastnosti mazadla, fyzikální vlastnosti granulátu nebo práškového systému určeného k lisování, kompatibilita s léčivem atd. Mazadla se dělí podle rozpustnosti ve vodě na hydrofilní a hydrofobní. Nejpoužívanější jsou v této oblasti pomocných látek mastné kyseliny a jejich kovové soli. Jejich použití ale nepřipadá v úvahu u effervescentních tablet, kde je nutno použít hydrofilní mazadla. Ta jsou obvykle dražší a je třeba je použít ve vyšších koncentracích. Použitelnost mazadla je někdy limitována jejich interakcí s léčivem.

Základní typy mazadel:

1. Mazadla hydrofobní

a) **soli mastných kyselin** – stearan hořečnatý, vápenatý, hlinitý, zinečnatý, sodný, palmitan hořečnatý

Tato mazadla zajišťují lubrikaci pomocí adheze. Nejlepší jsou filmy mazadel, které mají vysoké body tání a vhodné smykové vlastnosti. S prodlužujícím se řetězcem kyseliny roste bod tání, ale snižuje se „schopnost smyku“, vedoucí ke kohezi. Stearan hořečnatý je optimální vzhledem k požadovaným vlastnostem. Obvykle se používá v koncentraci 0,5-1%.

b) **mastné kyseliny, uhlovodíky, mastné alkoholy** – kyselina stearová a palmitová, stearylalkohol, palmitylalkohol, tekutý parafín

Z této skupiny jsou nejúčinnější mastné kyseliny, přičemž jejich účinnost se zvyšuje s rostoucí délkou řetězce. Nejpoužívanější z nich je kyselina stearová (koncentrace 0,5 – 2%). Má ovšem horší mazací účinky než stearan hořečnatý. Snižuje také pevnost tablet, zpomaluje rozpad a disoluci.

c) **estery mastných kyselin** – glycerylmonostearát, glycerol mono a distearát (Tegin 515), glyceryltristearát (Dynasan 118), glyceryltripalmitát (Dynasan 116), glyceryltrimyristát (Dynasan 114), glyceryltribehenát (Compritol 888), glycerylpalmitostearát (Precirol), sorbitanmonostearát, stearylfumarát sodný (Pruv), monostearát sodný (Sucrapen).

Také tyto látky vykazují horší mazací účinky než stearan hořečnatý. Používají se v koncentraci až 5%.

2. Mazadla hydrofilní - laurylsíran sodný a hořečnatý, polyethylenglykol, benzoan sodný, polyoxyethylenglykol, leucin, glycin, kyselina adipová

Laurylsíran se používají ve větších koncentracích než stearan hořečnatý a mají horší antiadhezivní vlastnosti. Polyethylenglykol (například 4000, 6000) se používá do koncentrace 5% a vykazuje horší mazací účinky než stearan hořečnatý. Látky jako benzoan sodný, leucin, glycin se používají v koncentraci 2-10%. Často používaným mazadlem pro effervescentní tablety je stearyl fumarát sodný, který vytváří v koncentraci 0,25% čirý roztok.

3. Ostatní mazadla – mastek (hydratovaný křemičitan hořečnatý), kyselina fumarová, polytetrafluorethylen

Mastek snižuje pevnost tablet a disoluci léčiva. Jeho koncentrace bývá z důvodu nejisté fyziologické inertnosti limitována do 3%. Použití polytetrafluorethylenu je problematické vzhledem k jeho potenciální toxicitě. Při 4% koncentraci se zlepší rozmístění uvnitř tablety v porovnání s 0,25% koncentrací stearanu hořečnatého, přičemž se doba rozpadu značně zkrátí. Omezeně se používají i hydrogenované rostlinné oleje ze semen bavlníku či olej ricinový.

2.2.6.1 Stearan hořečnatý³¹

Charakteristické vlastnosti:

Empirický vzorec	C ₃₆ H ₇₀ MgO ₄
Strukturní vzorec	[CH ₃ (CH ₂) ₁₆ COO] ₂ Mg
Molekulová hmotnost	591,27
Hustota	1,03 – 1,08 g/cm ³
Sypná hustota	0,30 g/cm ³
Bod vzplanutí	250°C
Bod tání	88,5°C
Specifický povrch	2,45 – 16 m ² /g
Sypnost	kohezivní prášek se špatnou sypností
Rozpustnost	prakticky nerozpustný v ethanolu, etheru a vodě, lehce rozpustný v horkém benzenu a ethanolu 95%
Polymorfie	trihydrát (jehlicovitá forma) a dihydrát (lamelární forma) s lepšími mazacími vlastnostmi
Inkompatibility	silné kyseliny, alkálie a soli železa, silně oxidující látky

Je to jemný, bílý, precipitovaný nebo mletý prášek o poměrně nízké sypné hustotě, slabého charakteristického zápachu. Obsahuje různé podíly palmitanu a olejanu hořečnatého. Vyrábí se buď interakcí vodných roztoků chloridu hořečnatého se stearem sodným nebo reakcí oxidu, hydroxidu nebo uhličitanu hořečnatého s kyselinou stearovou při vyšších teplotách.

Stearan hořečnatý je nejčastěji používané mazadlo v technologii tablet, většinou se používá v koncentracích do 2%. Použitá koncentrace závisí na tom, jestli jde o přímé lisování nebo granulaci. U granulátu je povrch menší, je tedy potřebné menší množství mazadla. Příklad stearanu snižuje pevnost tablet a pro svůj hydrofobní charakter prodlužuje dobu rozpadu tablet a snižuje stupeň disoluce.

Mechanismus mazání stearem hořečnatým zahrnuje povrchové krytí adsorpcí po počátečním mísení. Během mísení působí smykové vlivy delaminaci nebo deaglomeraci stearanu, která vede k většímu využití částic. Částice se kloužou nebo adherují na povrch pomocné látky a vytvářejí tak diskontinuální film. Kontinuální obalení mazadlem není kompletní během mísení, ale plošná adheze se může uskutečnit pouze po slisování.³²

Důležitým faktorem pro přidavek stearanu hořečnatého je jeho specifický povrch. Zvýšením specifického povrchu stearanu (snížení velikosti částic) se výrazně zvyšují jeho lubrikační účinky. Fratini³³ ve své studii dospěl k závěru, že hmotnostně se může stearan deklarovat pouze v případě definovaného specifického povrchu, neboť v případě použití stejných koncentrací o různé velikosti částic vznikají tablety s odlišnou pevností, dobou rozpadu a disoluce. Podle Steffensnových³⁴ poznatků vykazuje nejlepší výsledky pro lubrikaci, pevnost tablet, rozpad a disoluci stearan hořečnatý se specifickým povrchem větším než 5 m²/g.

2.2.6.2 Vliv přítomnosti mazadel na pevnost a dobu rozpadu tablet³⁵

Přítomnost mazadel v tabletovině ovlivňuje vlastnosti vylisovaných tablet. Většina použitých mazadel je hydrofobního charakteru, což vede k prodloužení doby rozpadu tablet a snížení stupně disoluce léčiva. Tento nedostatek se dá snížit přidavkem rozvolňovadla, případně volbou vhodné koncentrace mazadla a kluzné látky, kdy je pozitivní i negativní vliv dané látky vyvážený. Nejlepší je využívat tyto látky v co nejnižších koncentracích, kdy je vliv na rozpad tablety velmi malý nebo je vhodné použít jemnozrnný granulát. Mazadlo ovlivňuje i mezičásticové vazby a výsledkem je nižší mechanická pevnost tablet. Toto se děje u plasticky deformovaných plniv, kde film

mazadla vytvořený na částicích suchého pojiva během mísení blokuje vazby plniva a tím dochází k celkovému snížení pevnosti tablet. U suchých pojiv lisovaných převážně mechanismem drcení částic k poklesu pevnosti částic nedochází (např. přímo lisovatelné laktosy)³⁶.

Na výsledné vlastnosti tablet má vliv nejen použitý typ mazadla a jeho koncentrace, ale i doba mísení, typ mísícího zařízení, rychlost otáček a také způsob přidávání mazadla. U hydrofobních mazadel se s dobou mísení většinou snižuje pevnost tablet, prodlužuje doba rozpadu a snižuje stupeň disoluce. Hydrofilní látky mají na dobu rozpadu a disoluci malý nebo téměř žádný vliv, protože samy o sobě mají pozitivní vliv na penetraci vody do tablety. Mazadlo by se mělo přidat ve chvíli, kdy jsou ostatní složky v homogenním stavu. Literatura ho doporučuje přidat pouze na dobu 2-3 minut a ne déle než na 10-30 minut při přidání do granulátu, kam je přidáváno buď v alkoholickém roztoku nebo ve formě suspenze či emulze. Prášková mazadla mohou snížit účinnost pojiva při granulaci. Výsledný vliv mazadla na pevnost tablet je podmíněn několika faktory:

1. Původem a vlastnostmi mazadla

Ovlivnění pevnosti tablet souvisí s různou velikostí částic mazadla. Menší částice mají větší specifický povrch, což představuje větší zásah do pevnosti. Záleží též na způsobu orientace částic. Pokud částice mazadla nevytvářejí monomolekulární vrstvu kolem částic substrátu, ale soustřeďují se v intersticiálním prostoru, ovlivňují mezičásticové síly (a tím i pevnost tablet) v menší míře.

2. Původem a vlastnostmi nosičové látky

Plniva ovlivnitelná přítomností mazadla se lisují mechanismem plastické deformace. Citlivost nosičové látky vůči mazadlu lze kvantifikovat pomocí tzv. hodnoty LSR (lubricant sensitivity ratio). Matematicky formulováno: $LSR = (CSu - CSI) / CSu$, kde CSu je pevnost tablet bez mazadla a CSI je pevnost tablet s mazadlem. Čím více se hodnota LSR blíží hodnotě 1, tím vyšší je citlivost suchého pojiva na přídavek mazadla a tím nižší je pevnost tablet.³⁷

Další charakteristickou vlastností plniva je jeho vlhkost. U některých látek dochází k pomalejšímu snížení pevnosti, ovlivnění doby rozpadu a disoluce se snižuje s obsahem vlhkosti.³⁸

3. Přítomnost dalších pomocných látek ve směsi

Po přidání koloidního oxidu křemičitého do směsi dochází ke zvýšení pevnosti tablet obsahujících stearan, není však ovlivněna prodloužená doba rozpadu.³⁹

4. Mísící dobou a intenzitou mísení

Obecně platí, že zvyšující se dobou mísení pevnost tablet klesá, zpočátku prudce, později pomaleji. Delší doba mísení má také za následek prodloužení doby rozpadu a disoluce. S růstem intenzity mísení dochází k prohlubování uvedených závislostí.⁴⁰

5. Typem, velikostí a obsahem mísícího zařízení

Zvětšením velikosti mísícího zařízení a snížením dávky dochází k lepšímu promísení a většímu snížení pevnosti tablet.⁴¹

2.2.7 Přímě lisovatelná léčiva⁴²

Jen malá část léčiv je zpracovatelná lisováním bez předchozí úpravy. V některých případech lze tyto látky lisovat ve specifických krystalických formách nebo jako hydratované. U preparátů s nízkou dávkou aktivní substance je možné eliminovat jejich špatnou sypnost a lisovatelnost přidáním vhodné pomocné látky. Jen několik účinných pomocných látek lze přímo lisovat do preparátů s jejich vysokým obsahem bez předchozí úpravy pouze po přidání vhodné kluzné látky. Příkladem může být kyselina acetylsalicylová nebo chlorid sodný. Aby bylo dosaženo vhodných tokových vlastností, je nutné dodržet vhodné rozmezí velikosti částic.

Lisovatelnost a pevnost farmaceutických materiálů lze modifikovat produkcí specifických krystalických forem a tvarů částic. Kontrolovaná krystalizace nebo alternativní metody mohou zlepšit lisovatelnost a tokové vlastnosti látek. Například roztok naproxenu a acetonu byl přidán do vody a krystaly se aglomerovaly buď hexanolem, oktánolem nebo toluenem jako nemísicím se rozpouštědlem. Vzniklé aglomeráty měly sférický plochý tvar a výhodnější tokové vlastnosti a lisovatelnost. Tyto produkty nejsou ale zatím komerčně využívány.

2.2.7.1 Kyselina askorbová

Kyselina askorbová se vlivem vlhkosti rozkládá oxidačními pochody na biologicky aktivní látky. Tento děj je provázen obvykle hnědnutím. Z tohoto důvodu se jeví přímé lisování jako výhodná metoda zpracování.

Na rozdíl od práškové kyseliny askorbové, která postrádá výhodné tokové vlastnosti, formulace obsahující 60% kyseliny askorbové, 37% mikrokrystalické celulosy, 2% Sterotexu nebo kyseliny stearové a 0,5% oxidu křemičitého, vykazuje uspokojivé výsledky při lisování. Ačkoliv středně velké krystaly byly nejlepší variantou z pohledu lisování, reflexe relativně velkých krystalů na plochách tablet způsobovala nepříjemný dojem

mramorování. Obalované formy kyseliny askorbové připravené granulací práškové kyseliny askorbové a ethylcelulosy v nevodném roztoku byly volně sypné a měly zlepšenou stabilitu. Bylo ale zjištěno, že obalené formy kyseliny askorbové potřebují větší množství kluzných látek než krystalická forma. Použití alkalických stearanů, které mohly urychlovat hnědnutí tablet, se bylo možno vyhnout jen za použití 35 – 40% Sterotexu nebo stearové kyseliny ve formulaci. Bylo dokázáno, že suché smísení s práškovou methylcelulosou zvyšuje pevnost tablet lisovaných z mikrokrystalické celulosy. Pevnost tablet byla přímo závislá na velikosti povrchu získaného pojivem.

Kyselina askorbová je velmi křehký materiál, který se do značné míry rozpadá během lisování, ačkoliv její fragmentace je nižší než například paracetamolu nebo dikalciumfosfátu. Vazby mezi částicemi jsou slabé. Přítomnost pojiva v obalovaných materiálech umožňuje silnější vazby mezi jednotlivými částicemi v tabletách, které jsou dostatečně silné, aby mohlo dojít k relaxaci a elastické obnově, která může nastat, aniž by došlo k rozpadu. Z důvodu přirozené křehkosti nelze dosáhnout dobré lisovatelnosti kyseliny askorbové jejím obalováním konvenční vlhkou cestou. Efekt se ztrácí, když se obalené aglomerované krystaly lámou a dochází tak ke vzniku nových povrchů, které jsou vystavovány lomu během lisování. Granula, obsahující vysoký podíl kyseliny askorbové s dobrou lisovatelností a dobrými tokovými vlastnostmi, lze připravit fluidní granulací z askorbové kyseliny o velikosti 100 μm a menších s vhodným roztokem hydroxypropylcelulosy, hydroxypropylmethylcelulosy nebo škrobu jako pojiva. Efektivní pokrytí škrobovým roztokem pomocí fluidní granulace limituje koncentraci pojiva a zlepšuje lisovatelnost a stabilitu v porovnání s konvenční granulací.

Obalovaná kyselina askorbová je vyráběna firmou Hofmann-La Roche pod jménem C-90, C-95 a Ascorbic Acid 98% DC. Mikronizovaná kyselina askorbová granulovaná se škrobovým gelem a laktosou je C-90. Produkt se jeví jako extrudovaný a pak mletý. Jiný produkt, C-95 obsahuje 5% pomocných látek hlavně methylcelulosu. Obalovaná askorbová kyselina vyráběná firmou Takeda je vyráběna obalováním askorbové kyseliny 1,2% ethylcelulosou. Tento produkt je zamýšlen pro ulehčení tabletování, ale není speciálně určen pro přímé lisování. Askorbová kyselina pro přímé lisování od firmy Takeda se vyrábí pod názvem C-97 a C-97SF. Tyto produkty jsou vyráběny fluidní granulací. C-97 obsahuje 97% askorbové kyseliny a 3% škrobu, zatímco C-97SF obsahuje 97% kyseliny askorbové a 3% hydroxypropylcelulosy.

Je-li přímo lisovatelná kyselina askorbová lisována bez suchého pojiva, pak vykazují tablety víčkování a laminaci a mají tendenci k štípání a vylamování. Technické informace

od dodavatele tvrdí, že v kombinaci s 5% mikrokrystalickou celulosou nebo škrobovými zrny a 1,5% stearanu hořečnatého vytváří askorbová kyselina pro přímé lisování (C-97 nebo C-97SF) excelentní tablety. V tomto případě je podíl vlhkosti tak nízký, že není prakticky rozdíl v použití stearanu hořečnatého a kyseliny stearové a vliv stearanu hořečnatého na barevnou stabilitu je potlačen. Přídavek většího množství škrobových zrn ovlivňuje stabilitu v případě, že se použije stearan hořečnatý jako kluzná látka. Naproti tomu v porovnání C-97 nebo C-97SF od Takedy a C-90 od Roche tablety obsahující 5% Avicelu PH101, 5% škrobu 1500 nebo 5% Emdexu vykazují víčkování, laminování, štípání a vylamování. Při použití těchto pomocných látek v koncentracích do 10% je dosaženo dobrého efektu bez jakéhokoliv nežádoucího jevu.

Kromě kyseliny askorbové existuje ještě přímo lisovatelný askorbát sodný v různých formách: granulovaný askorbát sodný (Roche) a askorbát sodný pro přímé lisování SA-99 (Takeda). SA-99 obsahuje 99% askorbátu sodného USP a 1% škrobu. Během konvenční granulace se askorbát sodný značně zbarvuje vlivem vlhkosti a aditiv. SE-99 se produkuje ve fluidních sušárnách s automatickou kontrolou vlhkosti a s pečlivě vybranými pomocnými látkami, což minimalizuje změnu zbarvení askorbátu sodného během procesu granulace. Protože lisovatelnost askorbátu sodného se snižuje s rostoucí velikostí částic, je velikost částic výchozího materiálu malá. Kombinace askorbové kyseliny a askorbátu sodného redukuje kyselou chuť tablet vitamínu C.

V roce 1992 vyvinula firma Takeda askorbát vápenatý pro přímé lisování C-CAL-97. Skládá se z přibližně 97% askorbátu vápenatého a je vyráběn s hydroxypropylmethylcelulosou a kyselinou vinnou jako pomocnými látkami.

3

CÍL PRÁCE

Cílem práce bylo zhodnotit pevnost a dobu rozpadu výlisků ze směsí suchých pojiv složených ze 75% z α -laktosy monohydrátu (Tablettosa[®] 100) a z 25% čisté mikrokrytalické celulosy (Vivapur[®] 102) nebo obohacené 2% koloidního oxidu křemičitého (Prosolv SMCC[™]90) v závislosti na lisovací síle, přídavku mazadla stearanu hořečnatého a modelové účinné látky kyseliny askorbové. Dalším cílem bylo pokud možno porovnat výsledky s výsledky získanými v předchozí diplomové práci, týkající se látky Microcelac 100.

4.1 Použité suroviny

Tablettosa® 100 (Meggle GmbH, Wasserburg, SRN) č. šarže: 0227

Aglomerovaná α -laktosa monohydrát

Velikost částic:

< 63 μm max. 25%

< 250 μm 60-95%

< 500 μm min 96%

obsah vody: 5,09%

Vivapur® 102 (J. Rettenmaier & Söhne GmbH + Co) č. šarže: 5610202521

Mikrokrystalická celulóza

Velikost částic:

> 250 μm max. 8%

> 75 μm min. 45%

> 32 μm min. 70%

Obsah vody: 4,1%

Prosolv SMCC™ 90 (J. Rettenmaier & Söhne GmbH + Co) č. šarže: P9s3047

Mikrokrystalická celulóza s 2% koloidního oxidu křemičitého

Velikost částic:

<37 μm 10%

<122 μm 50%

<242 μm 90%

Obsah vody: 4,4%

Acidum ascorbicum (dodavatel firma Kulich, Hradec Králové) č. šarže: 03102416

Vyhovuje požadavkům ČL 2002

Stearan hořčnatý (Acros organics, New Jersey, USA) č. šarže: A011241701

Distribuce velikosti částic:

10% < 2,74 μm

50% < 10,77 μm

90% < 34,90 μm

specifický povrch: 1,6083 m^2/g

4.2 Použité přístroje a zařízení

Analytické váhy Sartorius 1601 MP8

Výrobce: Sartorius GmbH, Göttingen, NSR

Analytické váhy s váživostí do 110 g a citlivostí 0,1 mg

Digitální váhy EK 120g

Výrobce: Helago s.r.o., ČR

Digitální váhy s váživostí do 120 g a citlivostí 0,01 g

Mísící krychle KB 15S

Výrobce: Fy Erweka, SRN

Krychle je vyrobena z nerezové oceli, je umístěna na pohonné jednotce Erweka AR 401, objem krychle je 3,5 l, rychlost otáček je nastavitelná.

Schleunigerův přístroj pro měření pevnosti a rozměrů tablet Tablet Tester M8

Výrobce: K. Schleuniger and Co, Solothurn, Švýcarsko

Motorem poháněný přístroj, určený pro měření rozměrů tablet a síly potřebné k destrukci radiálně situované tablety s konstantní rychlostí zatěžování.

Přístroj na stanovení doby rozpadu tablet

Výrobce: Farmaceutická fakulta UK Bratislava

Zařízení na stanovení doby rozpadu tablet dle požadavků lékopisu ČL 2002

Materiálový testovací přístroj T1-FRO 50 TH.A1 K Zwick/Roell

Výrobce: Zwick GmbH & Co, SRN

Zařízení vyvíjející sílu v tlaku i tahu do 50 kN při kontinuálně měnitelné rychlosti zatěžování. Pro lisování tablet na tomto přístroji bylo použito zvláštního přípravku

složeného z matrice (s dvojitým pláštěm a zajišťovací součástí), horního a dolního lisovacího trnu.

4.3 Postup práce

Experimentální část sestává ze dvou částí:

- A. Studium vlivu přídavku mazadla stearanu hořečnatého ve dvou koncentracích na pevnost a dobu rozpadu tablet ze směsi Tablettosa 100 a Vivapur 102 v poměru 3:1 a ze směsi Tablettosa 100 a Prosolv SMCC90 v poměru 3:1 v souvislosti s faktorem lisovací síla
- B. Studium vlivu přídavku účinné látky kyseliny askorbové na pevnost a dobu rozpadu tablet ze směsi Tablettosa 100 a Vivapur 102 v poměru 3:1 a ze směsi Tablettosa 100 a Prosolv SMCC90 v poměru 3:1 v souvislosti s faktorem přídavek stearanu hořečnatého a lisovací síla

Příprava tabletovin

adA. Suchá pojiva se mísila v mísící krychli 5 minut, následně byl přidán stearan hořečnatý a mísilo se opět 5 minut. Rychlost otáček mísící krychle byla 17 ot/min, množství tabletoviny 30 g.

adB. V případě směsí s léčivem se mísila 5 minut nejprve suchá pojiva, pak bylo přidáno na dobu 5 minut léčivo a na dalších 5 minut stearan hořečnatý. Rychlost otáček mísící krychle byla opět 17 ot/min, množství tabletoviny 30 g.

Příprava tablet

Na materiálovém testovacím stroji byly z jednotlivých tabletovacích směsí vylisovány tablety válcovitého tvaru bez fazet o průměru 13 mm. Rychlost posunu horního trnu byla 40 mm/min.

Postup při lisování:

Do matrice byl zasunut dolní lisovací trn, který byl fixován jisticím čepem. Následně byla do matrice kvantitativně přenesena tabletovina, mírně sklepana a volně zasunut horní lisovací trn. Lis byl spuštěn a v okamžiku dosažení požadované lisovací síly automaticky vypnut. Po vyjmutí zajišťovacího čepu a vyjmutí dolního lisovacího trnu byla tableta vytlačena tlakem na horní lisovací trn. Hmotnost jednotlivých tablet byla

0,5000 g ± 0,0010 g. Lisovací síly byly 23, 25 a 27 kN, v případě tabletovin s léčivem pouze 25 kN. Z každé směsi bylo vylisováno 16 tablet.

Měření destrukční síly a výpočet pevnosti tablet v tahu

Destrukční síla byla měřena nejdříve za 24 hodin po vylisování vždy u 10 tablet. Zároveň s měřením destrukční síly byla měřena i výška tablet. Měření destrukční síly a výšky tablet bylo prováděno na Schleunigerově přístroji tak, že se tableta umístila mezi čelisti přístroje nejprve axiálně, kdy přístroj změřil výšku tablety s přesností na 0,01 mm a následně byla tableta vložena radiálně a přístroj změřil destrukční sílu v N. Pevnost tablet byla vypočítána dle vzorce $P=2F/(\pi.d.h)^{43}$, kde

P je pevnost v tahu [MPa]

F je destrukční síla [N]

D je průměr tablety [mm]

h je výška tablety [mm]

Postup při hodnocení

Porovnával se vliv stearanu hořečnatého na pevnost výlisku ze směsí suchých pojiv Tablettosa 100 a Prosolv 90 v poměru 3:1 a směsi Tablettosa 100 a Vivapur 102 v poměru 3:1 a dále byly tyto směsi hodnoceny s přidavkem 50% kyseliny askorbové. Hodnota, která kvantifikuje citlivost nosiče na přidavek mazadla je hodnota $LSR=(CSu - CSI)/CSu$, kde CSu je pevnost tablet bez přidavku mazadla a CSI je pevnost tablet s přidavkem mazadla. Čím je hodnota LSR bližší hodnotě 1, tím více je pojivo citlivé na přidavek mazadla z hlediska snížené pojivové kapacity.³⁷

Pro všechny směsi byly vyneseny závislosti pevností tablet v tahu na lisovací síle.

Měření dob rozpadu tablet

Doba rozpadu byla měřena nejdříve za 24 hodin po vylisování vždy u 6 tablet. Měření bylo prováděno na přístroji pro stanovení doby rozpadu dle metody ČL 2005. Hodnocení probíhalo v prostředí čisté vody temperované na 37°C±1°C. Tableta byla považována za rozpadlou v okamžiku, kdy na síťce nezůstal žádný zbytek.⁴

Postup při hodnocení

Porovnával se vliv stearanu hořečnatého na dobu rozpadu tablet ze směsí suchých pojiv Tablettosa 100 a Prosolv SMCC90 v poměru 3:1 a směsi Tablettosa 100 a Vivapur

102 v poměru 3:1 a dále byly tyto směsi hodnoceny s přidavkem 50% kyseliny askorbové. Pro jednotlivé směsi byly vyneseny závislosti dob rozpadu na lisovací síle.

Výpočty a grafické hodnocení obou měření bylo provedeno pomocí počítačových programů Adstat a Excel.

5 Tabulky a grafy

Vysvětlivky k tabulkám a grafům

d	průměr tablet
h	výška tablet
F	destrukční síla
P	pevnost tablet v tahu
x	průměrná hodnota pevnosti tablet
IS	interval spolehlivosti pro průměr pevnosti (spolehlivost 95%)
s	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro pevnost
s'	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot (pro LSR)
LSR	hodnota "lubricant sensitivity ratio" -citlivost pojiva na přídavek mazadla
St, stearan	stearan hořčnatý
l.r.	lisovací rychlost
Aa	acidum ascorbicum, kyselina askorbová
LS	lisovací síla
DR	doba rozpadu
Stat.	statistické údaje
T100	Tablettosa [®] 100
PS90	Prosolv SMCC [™] 90
V102	Vivapur 102

Tab. č. 1

Pevnost tablet v tahu T100 + V102 3:1

23 kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,1	2,96	141	2,3149
2	13,1	2,87	122	2,0658
3	13,1	3,02	143	2,3011
4	13,1	2,99	124	2,0154
5	13,1	2,94	141	2,3307
6	13,1	3,05	130	2,0713
7	13,1	2,98	145	2,3646
8	13,1	2,96	144	2,3642
9	13,1	2,96	137	2,2492
10	13,1	2,97	144	2,3562

Tab. č. 2

Pevnost tablet v tahu T100 + V102 3:1

25 kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,1	2,92	142	2,3633
2	13,1	2,92	137	2,2801
3	13,1	2,93	146	2,4216
4	13,1	2,98	133	2,1689
5	13,1	2,96	149	2,4463
6	13,1	2,94	140	2,3141
7	13,1	2,94	141	2,3307
8	13,1	2,94	148	2,4464
9	13,1	2,98	151	2,4625
10	13,1	2,95	152	2,504

Tab. č. 3

Pevnost tablet v tahu T100 + V102 3:1

27 kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,1	3,18	158	2,4146
2	13,1	3,26	154	2,2957
3	13,1	3,15	161	2,4838
4	13,1	3,18	140	2,1395
5	13,1	3,19	141	2,148
6	13,1	3,18	150	2,2923
7	13,1	3,2	156	2,3691
8	13,1	3,15	172	2,6535
9	13,1	3,14	143	2,2132
10	13,1	3,14	160	2,4763

Tab. č. 4

Pevnost tablet v tahu T100 + V102 3:1

23 kN, 0,4% St

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,1	2,99	108	1,7553
2	13,1	3	115	1,8629
3	13,1	3,08	117	1,8461
4	13,1	2,96	121	1,9866
5	13,1	2,98	118	1,9243
6	13,1	3,01	115	1,8567
7	13,1	3,03	115	1,8444
8	13,1	2,95	111	1,8286
9	13,1	3,02	107	1,7218
10	13,1	3,03	111	1,7803

Tab. č. 7

Pevnost tablet v tahu T100 + V102 3:1

23 kN, 0,8% St

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,1	2,99	119	1,9341
2	13,1	2,97	109	1,7835
3	13,1	3,08	110	1,7356
4	13,1	2,98	111	1,8102
5	13,1	2,98	115	1,8754
6	13,1	3,04	108	1,7265
7	13,1	3,07	114	1,8046
8	13,1	3,03	113	1,8124
9	13,1	3,09	99	1,557
10	13,1	2,98	107	1,7449

Tab. č. 8

Pevnost tablet v tahu T100 + V102 3:1

25 kN, 0,8% St

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,1	2,98	118	1,9243
2	13,1	3,00	124	2,0087
3	13,1	2,97	122	1,9962
4	13,1	3,00	119	1,9277
5	13,1	3,09	121	1,903
6	13,1	2,97	118	1,9308
7	13,1	2,94	123	2,0331
8	13,1	3,03	114	1,8284
9	13,1	3,02	117	1,8827
10	13,1	3,00	115	1,8629

Tab. č. 9

Pevnost tablet v tahu T100 + V102 3:1

27 kN, 0,8% St

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,1	2,97	127	2,0781
2	13,1	2,96	132	2,1672
3	13,1	2,98	127	2,0711
4	13,1	2,97	122	1,9962
5	13,1	2,97	136	2,2253
6	13,1	2,97	129	2,1108
7	13,1	2,98	127	2,0711
8	13,1	2,96	125	2,0522
9	13,1	2,97	131	2,1435
10	13,1	2,96	124	2,0358

Tab. č. 10

Pevnost tablet v tahu T100 + PS90 3:1

23 kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,1	3,17	160	2,4528
2	13,1	3,18	138	2,1089
3	13,1	3,2	162	2,4602
4	13,1	3,21	144	2,18
5	13,1	3,18	144	2,2006
6	13,1	3,16	146	2,2453
7	13,1	3,2	160	2,4298
8	13,1	3,16	155	2,3837
9	13,1	3,21	141	2,1346
10	13,1	3,2	161	2,445

Tab. č. 11

Pevnost tablet v tahu T100 + PS90 3:1

25 kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,1	3,08	154	2,4298
2	13,1	3	164	2,6566
3	13,1	2,97	159	2,6017
4	13,1	3	154	2,4946
5	13,1	3,03	162	2,5983
6	13,1	3,04	155	2,4778
7	13,1	3,15	162	2,4993
8	13,1	2,99	169	2,7468
9	13,1	3,01	171	2,7608
10	13,1	2,98	161	2,6255

Tab. č. 12

Pevnost tablet v tahu T100 + PS90 3:1

27 kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,1	2,96	173	2,8403
2	13,1	2,98	173	2,8212
3	13,1	3,01	178	2,8738
4	13,1	2,94	175	2,8927
5	13,1	2,98	151	2,4625
6	13,1	2,92	152	2,5297
7	13,1	2,94	173	2,8596
8	13,1	2,94	166	2,7439
9	13,1	2,98	141	2,2994
10	13,1	2,93	176	2,9191

Tab. č. 11

Pevnost tablet v tahu T100 + PS90 3:1

25 kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,1	3,08	154	2,4298
2	13,1	3	164	2,6566
3	13,1	2,97	159	2,6017
4	13,1	3	154	2,4946
5	13,1	3,03	162	2,5983
6	13,1	3,04	155	2,4778
7	13,1	3,15	162	2,4993
8	13,1	2,99	169	2,7468
9	13,1	3,01	171	2,7608
10	13,1	2,98	161	2,6255

Tab. č. 12

Pevnost tablet v tahu T100 + PS90 3:1

27 kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,1	2,96	173	2,8403
2	13,1	2,98	173	2,8212
3	13,1	3,01	178	2,8738
4	13,1	2,94	175	2,8927
5	13,1	2,98	151	2,4625
6	13,1	2,92	152	2,5297
7	13,1	2,94	173	2,8596
8	13,1	2,94	166	2,7439
9	13,1	2,98	141	2,2994
10	13,1	2,93	176	2,9191

Tab. č. 13

Pevnost tablet v tahu T100 + PS90 3:1
 23 kN, 0,4% St

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,1	3,03	150	2,4058
2	13,1	2,99	148	2,4055
3	13,1	3,03	133	2,1331
4	13,1	3	137	2,2193
5	13,1	3	131	2,1221
6	13,1	2,98	134	2,1852
7	13,1	2,99	128	2,0804
8	13,1	3,07	136	2,1528
9	13,1	2,98	128	2,0874
10	13,1	2,99	132	2,1454

Tab. č. 14

Pevnost tablet v tahu T100 + PS90 3:1
 25 kN, 0,4% St

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,1	3,03	142	2,2775
2	13,1	3,03	153	2,4539
3	13,1	3	141	2,2841
4	13,1	2,96	149	2,4463
5	13,1	3	154	2,4946
6	13,1	3	145	2,3489
7	13,1	3	144	2,3327
8	13,1	2,97	156	2,5526
9	13,1	3	143	2,3165
10	13,1	2,98	154	2,5114

Tab. č. 15

Pevnost tablet v tahu T100 + PS90 3:1**27 kN, 0,4% St**

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,1	3	148	2,3974
2	13,1	2,99	157	2,5517
3	13,1	2,98	142	2,3157
4	13,1	2,96	164	2,6925
5	13,1	2,97	148	2,4217
6	13,1	2,93	130	2,1562
7	13,1	2,95	151	2,4875
8	13,1	2,96	147	2,4134
9	13,1	2,96	155	2,5448
10	13,1	3,04	139	2,222

Tab. č. 16

Pevnost tablet v tahu T100 + PS90 3:1**23 kN, 0,8% St**

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,1	2,97	126	2,0617
2	13,1	2,98	124	2,0222
3	13,1	2,95	135	2,2239
4	13,1	2,92	126	2,097
5	13,1	2,97	140	2,2908
6	13,1	2,99	126	2,0479
7	13,1	3,04	125	1,9982
8	13,1	3,03	128	2,0529
9	13,1	3,04	128	2,0462
10	13,1	2,98	130	2,12

Tab. č. 17

Pevnost tablet v tahu T100 + PS90 3:1

25 kN, 0,8% St

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,1	2,96	132	2,1672
2	13,1	2,93	132	2,1893
3	13,1	2,93	143	2,3718
4	13,1	2,88	138	2,3286
5	13,1	2,91	126	2,1042
6	13,1	2,96	146	2,397
7	13,1	2,94	140	2,3141
8	13,1	2,94	142	2,3472
9	13,1	2,91	142	2,3714
10	13,1	2,91	142	2,3714

Tab. č. 18

Pevnost tablet v tahu T100 + PS90 3:1

27 kN, 0,8% St

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,1	2,9	151	2,5304
2	13,1	3	140	2,2679
3	13,1	2,98	145	2,3646
4	13,1	2,98	148	2,4135
5	13,1	3	144	2,3327
6	13,1	2,96	135	2,2164
7	13,1	2,94	154	2,5456
8	13,1	2,98	158	2,5766
9	13,1	2,98	150	2,4462
10	13,1	2,98	140	2,2831

Tab. č. 19

Pevnost tablet v tahu T100 + V102 3:1 + 50% Aa

25 kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,1	2,69	61	1,102
2	13,1	2,71	63	1,1297
3	13,1	2,71	58	1,0401
4	13,1	2,71	63	1,1297
5	13,1	2,7	67	1,2059
6	13,1	2,71	68	1,2194
7	13,1	2,78	55	0,9615
8	13,1	2,68	54	0,9792
9	13,1	2,72	69	1,2328
10	13,1	2,73	61	1,0859

Tab. č. 20

Pevnost tablet v tahu T100 + V102 3:1 + 50% Aa

25 kN, 0,4% St

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,1	2,71	31	0,5559
2	13,1	2,68	37	0,6709
3	13,1	2,72	33	0,5896
4	13,1	2,7	37	0,666
5	13,1	2,7	36	0,648
6	13,1	2,73	36	0,6408
7	13,1	2,71	36	0,6456
8	13,1	2,66	39	0,7125
9	13,1	2,7	36	0,648
10	13,1	2,72	34	0,6075

Tab. č. 21

Pevnost tablet v tahu T100 + V102 3:1 + 50% Aa
25 kN, 0,8% St

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,1	2,66	22	0,4019
2	13,1	2,7	27	0,486
3	13,1	2,72	30	0,536
4	13,1	2,66	27	0,4933
5	13,1	2,73	30	0,534
6	13,1	2,72	32	0,5717
7	13,1	2,71	31	0,5559
8	13,1	2,7	35	0,63
9	13,1	2,72	27	0,4824
10	13,1	2,7	32	0,576

Tab. č. 22

Pevnost tablet v tahu T100 + PS90 3:1 + 50% Aa
25 kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,1	2,68	64	1,1605
2	13,1	2,72	57	1,0184
3	13,1	2,73	66	1,1749
4	13,1	2,69	54	0,9756
5	13,1	2,66	60	1,0962
6	13,1	2,71	59	1,058
7	13,1	2,66	66	1,2058
8	13,1	2,68	64	1,1605
9	13,1	2,71	66	1,1835
10	13,1	2,73	56	0,9969

Tab. č. 23

Pevnost tablet v tahu T100 + PS90 3:1 + 50% Aa
25 kN, 0,4% St

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,1	2,67	39	0,7098
2	13,1	2,69	37	0,6684
3	13,1	2,8	36	0,6248
4	13,1	2,73	34	0,6052
5	13,1	2,72	33	0,5896
6	13,1	2,74	39	0,6917
7	13,1	2,77	39	0,6842
8	13,1	2,7	40	0,72
9	13,1	2,72	37	0,6611
10	13,1	2,71	37	0,6635

Tab. č. 24

Pevnost tablet v tahu T100 + PS90 3:1 + 50% Aa
25 kN, 0,8% St

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,1	2,7	28	0,504
2	13,1	2,7	30	0,54
3	13,1	2,68	27	0,4896
4	13,1	2,73	30	0,534
5	13,1	2,71	32	0,5738
6	13,1	2,73	28	0,4984
7	13,1	2,72	35	0,6253
8	13,1	2,74	32	0,5676
9	13,1	2,72	36	0,6432
10	13,1	2,7	32	0,576

Základní statistické údaje pro pevnost tablet v tahu a hodnoty LSR

Tabulka č. 25

T100 + V102 3:1						
Koncentrace stearanu (%)	Lisovací síla [kN]	\bar{x} [MPa]	s	IS	LSR	s'
0	23	2,24334	0,1379	0,0987		
	25	2,37379	0,1022	0,0731		
	27	2,3486	0,1635	0,117		
0,4	23	1,8407	0,0777	0,0556	0,1795	0,0199
	25	2,00799	0,1548	0,1107	0,1541	0,0236
	27	2,15587	0,11	0,0786	0,082	0,0251
0,8	23	1,77842	0,1007	0,072	0,2072	0,021
	25	1,92978	0,0659	0,0471	0,187	0,0141
	27	2,09513	0,0678	0,0485	0,108	0,0217

Tabulka č. 26

T100 + PS90 3:1						
Koncentrace stearanu (%)	Lisovací síla [kN]	\bar{x} [MPa]	s	IS	LSR	s'
0	23	2,3041	0,143	0,1025		
	25	2,5891	0,1132	0,081		
	27	2,7242	0,2153	0,154		
0,4	23	2,1991	0,125	0,096	0,0456	0,0254
	25	2,4019	0,1012	0,0724	0,0723	0,0178
	27	2,4203	0,1605	0,1148	0,1116	0,029
0,8	23	2,0961	0,0929	0,0665	0,0902	0,022
	25	2,2962	0,1033	0,0739	0,1131	0,0176
	27	2,3977	0,1257	0,0899	0,1199	0,0264

Tabulka č. 27

T100 + V102 3:1 + 50% Aa						
Koncentrace stearanu (%)	Lisovací síla [kN]	x [MPa]	s	IS	LSR	s'
0	25	1,1086	0,0953	0,0682		
0,4	25	0,6385	0,0443	0,0317	0,4240	0,0201
0,8	25	0,5267	0,0636	0,0455	0,5249	0,0223

Tabulka č. 28

T100 + PS90 3:1 + 50% Aa						
Koncentrace stearanu (%)	Lisovací síla [kN]	x [MPa]	s	IS	LSR	s'
0	25	1,1030	0,0853	0,0611		
0,4	25	0,6618	0,0434	0,0310	0,4000	0,0192
0,8	25	0,5552	0,0521	0,0373	0,4966	0,0194

Tabulka č.29

Doba rozpadu tablet – T100+V102 3:1

LS [kN]	DR [min]	stat.	LS [kN]	DR [min]	stat.	LS [kN]	DR [min]	stat.
23	0,53	Ø	25	0,75	Ø	27	0,75	
	1,03	0,66		1,1	0,46		1,03	0,78
	0,6	s		1,42	s		0,63	s
	0,67	0,19		1,58	0,1		0,67	0,14
	0,53	IS		1,38	IS		0,78	IS
	0,6	0,2		1,62	0,11		0,83	0,15

Tabulka č.30

Doba rozpadu tablet – T100+V102 3:1, 0,4%St

LS [kN]	DR [min]	stat.	LS [kN]	DR [min]	stat.	LS [kN]	DR [min]	stat.
23	0,62	Ø	25	1,03	Ø	27	0,9	
	0,82	0,96		1,22	1,13		1,07	1,12
	0,95	s		1,17	s		1,17	s
	1,48	0,3		1,28	0,11		1,33	0,14
	0,78	IS		1	IS		1,1	IS
	1,12	0,32		1,05	0,11		1,17	0,15

Tabulka č.31

Doba rozpadu tablet – T100+V102 3:1, 0,8%St

LS [kN]	DR [min]	stat.	LS [kN]	DR [min]	stat.	LS [kN]	DR [min]	stat.
23	1,28		25	1,17		27	2,25	
	1,45	1,23		1,67	1,47		2,58	2,22
	0,97	s		1,13	s		2,03	s
	1	0,26		1,6	0,33		2,42	0,31
	1,07	IS		1,27	IS		1,7	IS
	1,62	0,28		1,97	0,35		2,32	0,32

Tabulka č.32

Doba rozpadu tablet – T100+PS90 3:1

LS [kN]	DR [min]	stat.	LS [kN]	DR [min]	stat.	LS [kN]	DR [min]	stat.
23	0,52		25	0,42		27	0,6	
	0,55	0,45		0,45	0,42		0,53	0,57
	0,4	s		0,37	s		0,45	s
	0,42	0,07		0,43	0,04		0,5	0,1
	0,37	IS		0,4	IS		0,6	IS
	0,42	0,07		0,47	0,04		0,73	0,1

Tabulka č.33

Doba rozpadu tablet – T100+PS90 3:1, 0,4%St

LS [kN]	DR [min]	stat.	LS [kN]	DR [min]	stat.	LS [kN]	DR [min]	stat.
23	0,63		25	0,58		27	0,6	
	0,7	0,71		0,67	0,74		0,73	0,7
	0,58	s		0,67	s		0,75	s
	0,67	0,1		0,75	0,13		0,82	0,08
	0,82	IS		0,82	IS		0,62	IS
	0,83	0,1		0,95	0,14		0,68	0,09

Tabulka č.34

Doba rozpadu tablet – T100+PS90 3:1, 0,8%St

LS [kN]	DR [min]	stat.	LS [kN]	DR [min]	stat.	LS [kN]	DR [min]	stat.
23	0,62		25	0,92		27	1,12	
	0,71	0,71		1,2	1,04		1,15	1,1
	0,53	s		0,92	s		1,03	s
	0,73	0,12		0,98	0,18		1,38	0,19
	0,78	IS		0,9	IS		0,78	IS
	0,87	0,12		1,32	0,19		1,12	0,2

Tabulka č. 35

Doba rozpadu tablet T100+V102 3:1 + 50%Aa

Lisovací síla 25kN

St (%)	DR [min]	stat.	St (%)	DR [min]	stat.	St (%)	DR [min]	stat.
0	0,22		0,4	0,25		0,8	0,28	
	0,28	0,23		0,28	0,26		0,55	0,33
	0,22	s		0,23	s		0,28	s
	0,22	0,02		0,25	0,02		0,32	0,11
	0,22	IS		0,25	IS		0,25	IS
	0,22	0,03		0,28	0,02		0,32	0,12

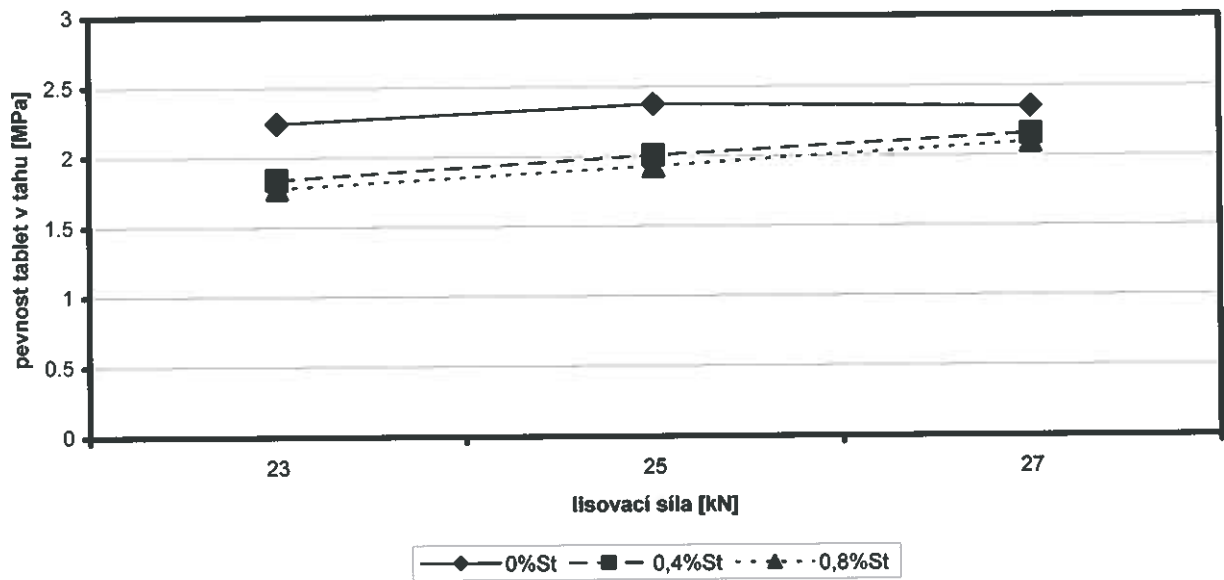
Tabulka č. 36

Doba rozpadu tablet T100+PS90 3:1+50%Aa

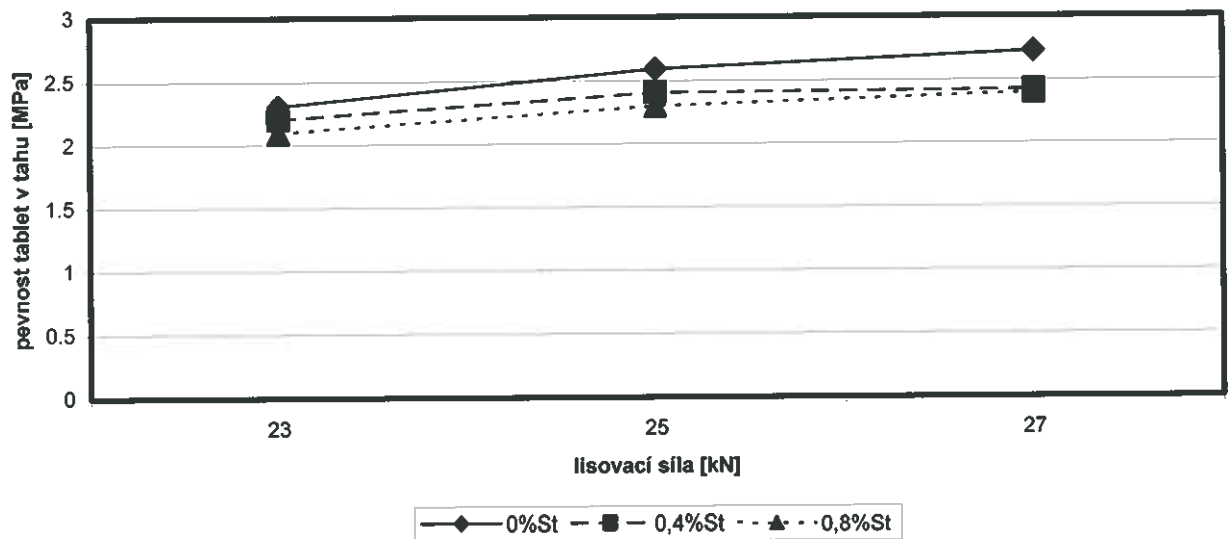
Lisovací síla 25kN

St (%)	DR [min]	stat.	St (%)	DR [min]	stat.	St (%)	DR [min]	stat.
0	0,15		0,4	0,22		0,8	0,28	
	0,18	0,17		0,22	0,23		0,32	0,3
	0,15	s		0,22	s		0,28	s
	0,18	0,02		0,25	0,01		0,35	0,03
	0,18	IS		0,22	IS		0,28	IS
	0,18	0,02		0,23	0,01		0,32	0,04

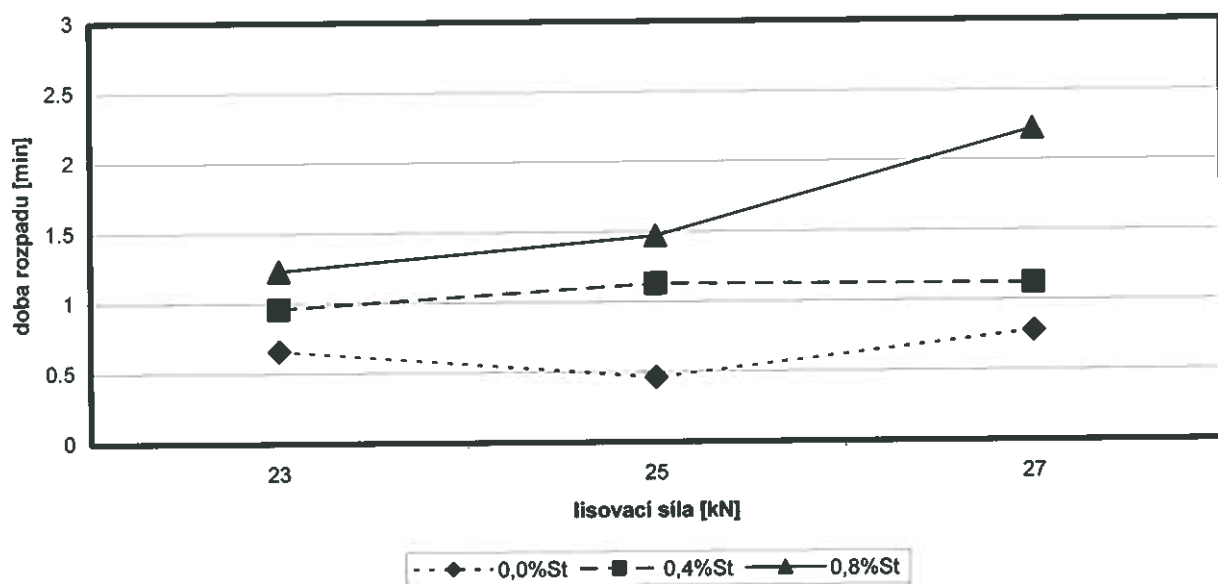
**Graf č. 1: Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle
T100+V102 3:1**



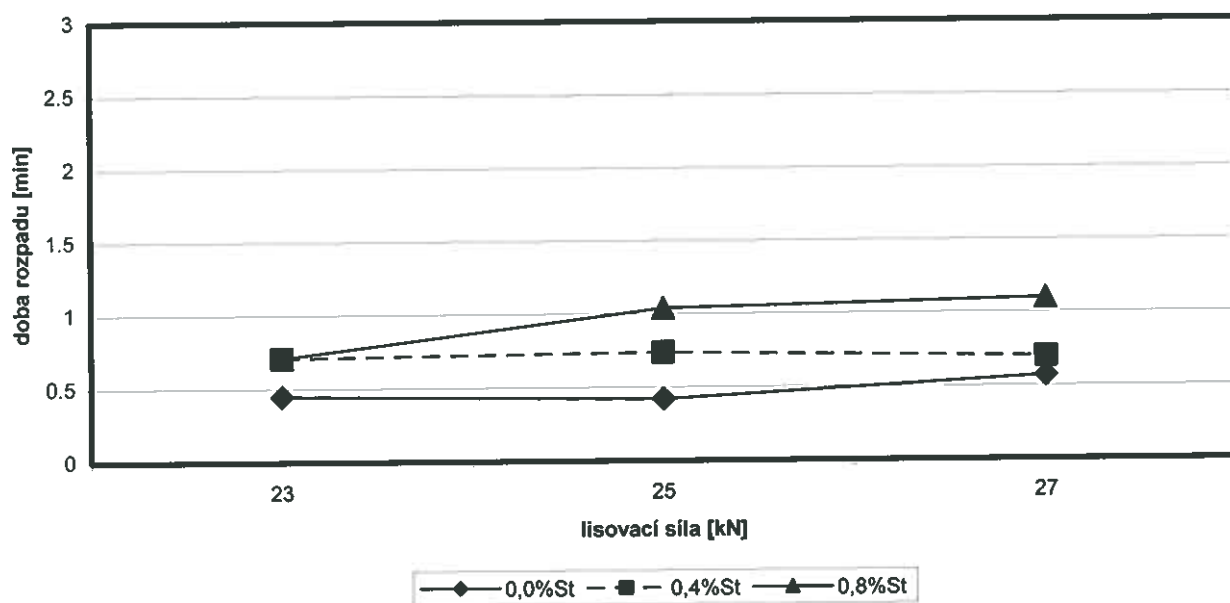
**Graf č. 2: Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle
T100+PS90 3:1**



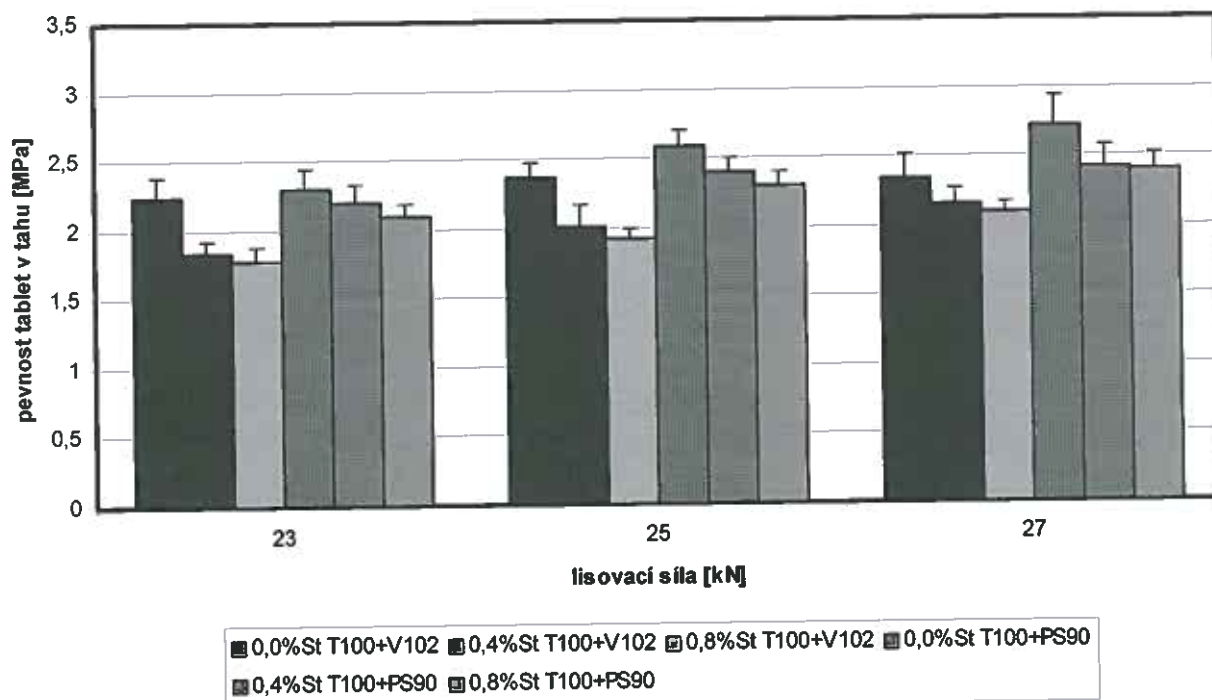
**Graf č. 3: Závislost doby rozpadu tablet na lisovací síle
T100+V102 3:1**



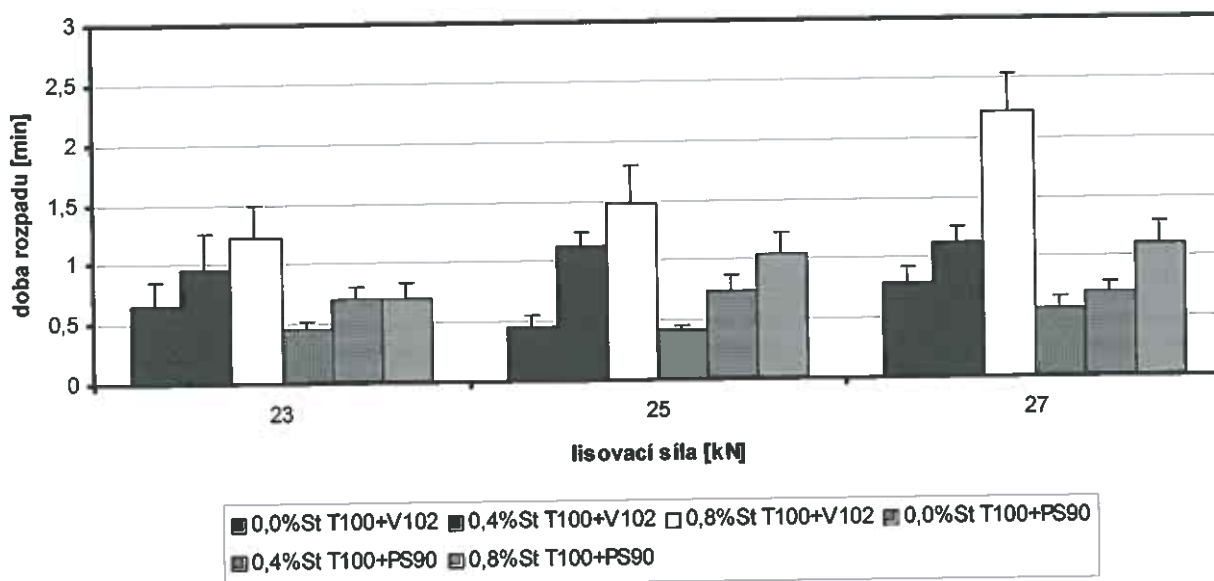
**Graf č. 4: Závislost doby rozpadu tablet na lisovací síle
T100+PS90 3:1**



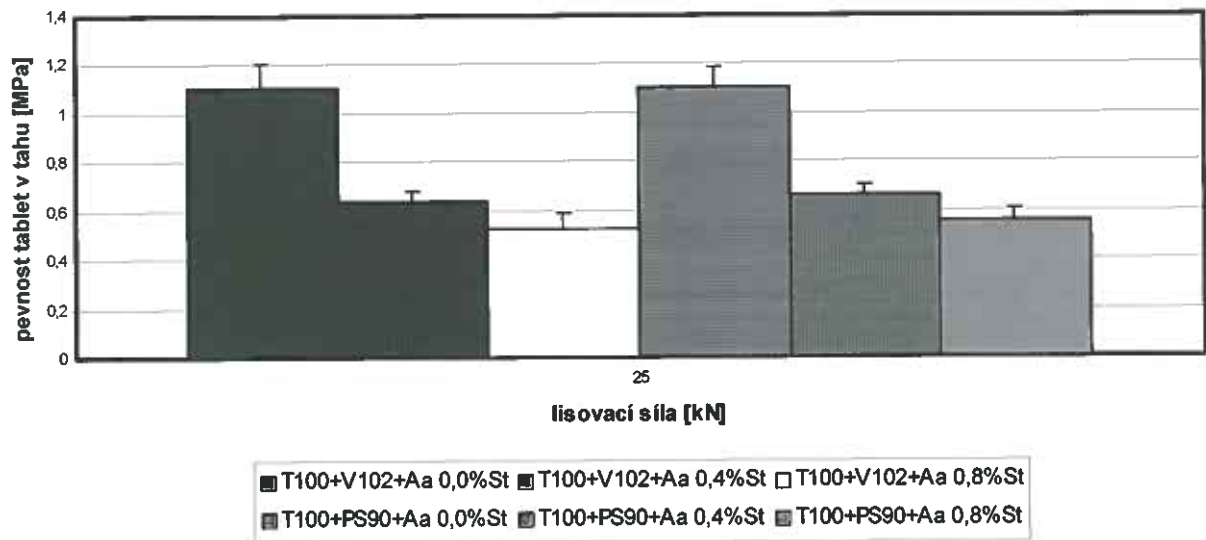
**Graf č. 5: Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle
T100+V102 3:1 a T100+PS90 3:1**



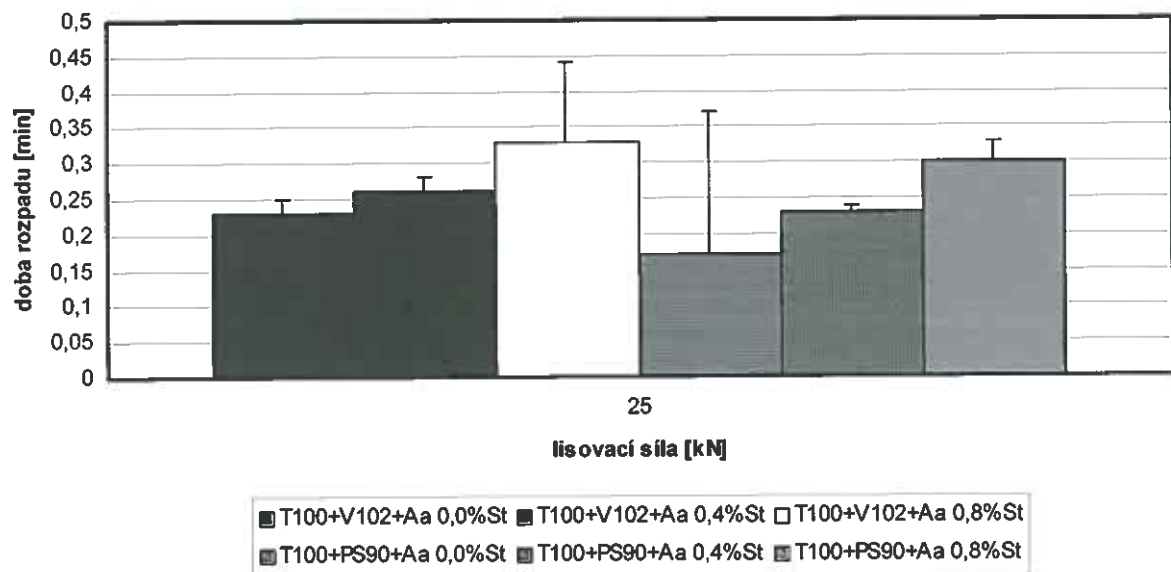
**Graf č. 6: Závislost doby rozpadu na lisovací síle
T100 a V102 3:1 a T100 a PS90 3:1**



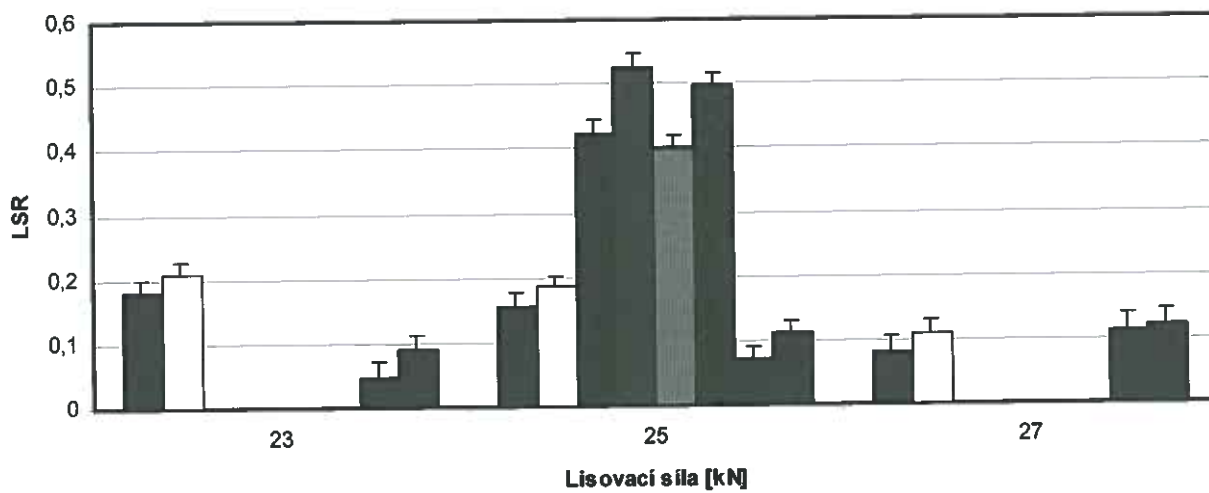
**Graf č. 7: Pevnost tablet v tahu
T100+V102 3:1s 50% Aa**



**Graf č. 8: Doba rozpadu tablet
T100+V102 3:1s 50% Aa a T100+PS90 3:1s 50% Aa**



Graf č. 9: Hodnoty LSR



■ T100+V102 0,4%st □ T100+V102 0,8%st ■ T100+V102+50%Aa 0,4%st ■ T100+V102+50%Aa 0,8%st
 ■ T100+PS90+50%Aa 0,4%st ■ T100+PS90+50%Aa 0,8%st ■ T100+PS90 0,4%st ■ T100+PS90 0,8%st

Jednou z nejpopulárnějších směsí suchých pojiv v přímém lisování je směs α -laktosy monohydrátu a mikrokrystalické celulosy. Výsledkem této kombinace by měl být synergický efekt příznivě ovlivňující dobu rozpadu, přičemž pevnost tablet vzrůstá úměrně s procentuálním zastoupením mikrokrystalické celulosy ve výlisku.⁴⁴ Takovou látkou vyráběnou firmou Meggle je MicroceLac[®]100, obsahující aglomeráty složené ze 75% α -laktosy monohydrátu a 25% mikrokrystalické celulosy. Tato látka byla studována v rámci mé diplomové práce. Ve snaze na tuto práci navázat vzniklo téma pro práci rigorózní, v níž jsou hodnoceny výlisky ze směsí α -laktosy monohydrátu (75%) představované Tabletosu[®]100 a mikrokrystalické celulosy (25%) představované Vivapurem[®]102 nebo Prosolvem SMCC[™]90. V práci je hodnocena pevnost a doba rozpadu výlisku v závislosti na lisovací síle, přídavku mazadla stearanu hořečnatého a modelové účinné látky kyseliny askorbové. Je sledován také rozdíl ve vlastnostech výlisků za použití normální a silicifikované mikrokrystalické celulosy.

Již nastavování experimentálních lisovacích sil pro studium tabletovin ukázalo, že nebude možné použít stejné lisovací síly (5, 6, 7 kN) jako v případě MicroceLacu 100, které by daly výliskům s kyselinou askorbovou optimální pevnost (0,56-1,11)⁴⁵. Byly použity lisovací síly 23, 25 a 27 kN. Pro lisování směsí s léčivem byla použita lisovací síla 25 kN.

Výsledky práce jsou uvedeny v tabulkách č. 1-36 a grafech č. 1-9.

Grafy č. 1 a 2 znázorňují závislosti pevnosti tablet v tahu na lisovací síle pro směsi suchých pojiv s různou koncentrací stearanu hořečnatého. Z pozorování obou závislostí je patrné, že vliv stearanu na pokles pevnosti je mnohem významnější v případě Tabletosu 100 s čistou mikrokrystalickou celulosou. Výrazně se zde projevil vliv koloidního oxidu křemičitého obsaženého v Prosovalu SMCC 90, který kompetitivně blokuje adhezivní místa pro stearan na částicích mikrokrystalické celulosy. Důsledkem je nedokonalé vytvořené filmu mazadla na částicích mikrokrystalické celulosy a mnohem menší zásah do snížení pevnosti výlisků.²¹ Pevnost roste s lisovací silou.

Grafy č. 3 a 4 jsou závislosti doby rozpadu na lisovací síle. S rostoucí koncentrací stearanu se v případě obou typů směsí prodlužuje doba rozpadu, výrazněji však v případě přítomnosti čisté mikrokrystalické celulosy. Doba rozpadu roste s lisovací silou s výjimkou výlisků ze směsi Tabletosu 100, Prosovalu SMCC 90 a 0,4% stearanu.

Sloupcový graf č. 5 umožňuje porovnat pevnosti výlisků směsí Tabletosy 100 a Vivapuru 102 nebo Prosolvu SMCC 90 s různou koncentrací stearanu. Z uvedeného grafu je patrné to, co již bylo konstatováno v souvislosti s individuálními grafy, a to že výlisky ze směsí Tabletosy 100 a Prosolvu SMCC 90 jsou pevnější a že vliv přídavku stearanu na pevnost není tak výrazný jako v případě směsí s mikrokrystalickou celulosou. Pevnosti výlisků získaných těmito lisovacími silami se pohybují nad hranicí optimální pevnosti (0,56-1,11 MPa).⁴⁵

V grafu č. 6 jsou uvedeny hodnoty dob rozpadu ze všech směsí bez léčiva. Z uvedeného je patrná kratší doba rozpadu a také menší vliv stearanu na její prodloužení v případě směsí s Prosolvem SMCC 90. Toto odpovídá teoretickému předpokladu, neboť jak již bylo uvedeno výše, koloidní oxid křemičitý blokuje adhezivní místa pro stearan a navíc by měl fungovat také jako rozvolňovadlo.⁴⁶

Dále byly zkoumány vlastnosti výlisků s přídavkem 50% kyseliny askorbové. Přítomnost léčiva silně zasáhla do pevnosti tablet, její hodnoty se s výrazným snížením dostaly do optimálního rozmezí. Zajímavé je, že se zde potírá rozdíl v pevnostech výlisků ze směsí s přítomností čisté a silicifikované mikrokrystalické celulosy. Tyto výsledky jsou uvedeny v grafu č. 7. V případě doby rozpadu zůstává zachována skutečnost, že výlisky obsahující Prosolv SMCC 90 mají kratší dobu rozpadu. Opět se zde projevuje vliv koloidního oxidu křemičitého jako rozvolňovadla (graf č. 8).

Poslední je sloupcový graf č. 9 pro hodnoty LSR, které kvantifikují citlivost suchého pojiva na přídavek mazadla. Čím je hodnota vyšší a blíží se číslu 1, tím je suché pojivo na přídavek mazadla citlivější. Z uvedeného znázornění je patrná vyšší citlivost směsí Tabletosy 100 s Vivapurem 102 než směsí s Prosolvem SMCC 90. Tento výsledek se nepotvrdil pouze u lisovací síly 27 kN, kdy vyšly pro směsí s mikrokrystalickou celulosou hodnoty mnohem nižší než v případě nižších lisovacích sil. Z uvedeného je patrné, že citlivost pro směsí s Vivapurem 102 se snižuje s lisovacím tlakem a pro směsí s Prosolvem SMCC 90 se nevýrazně zvyšuje. Pro potvrzení tohoto konstatování by však bylo vhodné otestovat ještě vyšší lisovací sílu.

Závěry práce lze shrnout do následujících bodů:

1. Výlisky ze směsí Tabletasy 100 a Prosolvu SMCC 90 jsou pevnější a vliv přídavku stearanu na pevnost není tak výrazný jako v případě směsí s čistou mikrokrystalickou celulosou.
2. S rostoucí koncentrací stearanu se v případě obou typů směsí prodlužuje doba rozpadu, výrazněji však v případě čisté mikrokrystalické celulosy.
3. Přídavek kyseliny askorbové způsobil další pokles pevnosti výlisků, ale odstranil rozdíly v hodnotách pevností tabletovin s čistou a silicifikovanou mikrokrystalickou celulosou.
4. Kyselina askorbová výrazně zkrátila dobu rozpadu tablet. Výlisky s Prosolem SMCC 90 měly kratší dobu rozpadu.
5. Získané výsledky nebylo možné porovnat s výsledky diplomové práce, která se zabývala látkou MicroceLac 100, neboť byly voleny vyšší lisovací síly, aby pevnost tablet s kyselinou askorbovou byla v optimálním rozmezí.

8 Literatura

¹Český lékopis 2005, Grada Publishing, a.s., Praha, 2005, 1. díl, s. 868-873.

²*Chalabala, M., et al.*: Technologie léků, 2. vydání Galen, Praha, 2001, s. 238-250.

³*Ausburger, L.L., Zellhofer, M.J.*: In: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, (Swarbrick, J., Boylan, J.C.), Second Edition, Marcel Dekker, New York, 2002, s. 2045-3032.

⁴Český lékopis 2005, Grada Publishing, a.s., Praha 2005, 1. díl, s. 269-271.

⁵*Shangraw, R.F.*: In: Pharmaceutical Dosage Forms, (Lieberman, H.A., Lachman, L., Schwartz, J.B.), Second Edition, Vol. 1, Marcel Dekker, New York a Basel, 1989, s. 195-199.

⁶*Jivraj, M., Martini, L.G., Thomson, C.M.*: Pharm. Sci. Technol. Today, Vol. 3, No2, 2000, s. 58-63

⁷*Shangraw, R.F.*: In: Pharmaceutical Dosage Forms, (Lieberman, H.A., Lachman, L., Schwartz, J.B.), Second Edition, Vol. 1, Marcel Dekker, New York a Basel, 1989, s. 195-205.

⁸*Armstrong, N.A.*: Pharm. Technol. Europ., 9/8/, 1997, s. 24-30.

⁹*Bolhuis, G.K., Chowhan, Z.T.*: In: Pharmaceutical powder compaction technology, (Alderborn, G., Nyström, Ch.), New York a Basel a Hongkong, Marcel Dekker, 1996, s. 422-424.

¹⁰*Shangraw, R.F.*: In: Pharmaceutical Dosage Forms, (Lieberman, H.A., Lachman, L., Schwartz, J.B.), Second Edition, Vol. 1, Marcel Dekker, New York a Basel, 1989, s. 205-214.

- ¹¹*Bolhuis, G.K., Chowhan, Z.T.:* In: Pharmaceutical powder compaction technology, (Alderborn, G., Nyström, Ch.), New York a Basel a Hongkong, Marcel Dekker, 1996, s. 424-428.
- ¹²*Kibbe, A.H.:* Handbook of Pharmaceutical excipients. Third. ED., American Pharmaceutical Assotiation Washington and Pharmaceutical Press London, 2000, s. 84-86.
- ¹³*Bolhuis, G.K., Chowhan, Z.T.:* In Pharmaceutical powder compaction technology, (Alderborn, G., Nyström, Ch.) New York a Basel a Hongkong, Marcel Dekker, 1996, s. 429-438.
- ¹⁴Avicel®PH. Firemní lit. IMC Corp., Philadelphia, 1998.
- ¹⁵Arbocel® and Vivapur®. Firemní lit. Rettenmeir & Söhne, [cit. 2001-10-22]. Dostupný na: <http://www.jrs.de/jrs/uk/market.htm>.
- ¹⁶*Szabó-Révész, P., Pintye-Hódi, K., Miseta, M., Selmeczi, B.:* Pharm. Technol. Eur., April, 1996, s. 31-39.
- ¹⁷*Edge, S., et al.:* Int.J.Pharm., 200, 2000, s. 67-72,
- ¹⁸*Sherwood, B.E., Becker, J.W.:* Pharm. Tech., Oct., 1998, s, 77-88.
- ¹⁹*Allen, J.D.:* Manufacturing Chemistry, December, s. 19-23.
- ²⁰*Edge S.:* Pharm. Pharmacol. Commun., April 1999 s. 371-376.
- ²¹ *Bolhuis, G.K., Lerk, C.F.:* J. Pharm. Pharmacol., 33, 1981, s. 790.
- ²²*Kibbe, A.H.:* Handbook of Pharmaceutical excipients. Third. ED., American Pharmaceutical Assotiation Washington and Pharmaceutical Press London, 2000, s.276-285.
- ²³*Bolhuis, G.K., Chowhan, Z.T.:* In Pharmaceutical powder compaction technology, (Alderborn, G., Nyström, Ch.) New York a Basel a Hongkong, Marcel Dekker, 1996.

s. 459-478

²⁴*Bolhuis, G.K., Chowhan, Z.T.:* In: *Pharmaceutical powder compaction technology:* (Alderborn, G., Nyström, Ch.) New York a Basel a Hongkong, Marcel Dekker, 1996, s. 476-478.

²⁵Tablettose® 100. Firemní lit. Meggle Pharma, [cit. 2005-07-27]. Dostupný na: <http://www.meggle-pharma.de/en/products/uebersicht/tablettose100/>

²⁶*Bolhuis, G.K., Chowhan, Z.T.:* In *Pharmaceutical powder compaction technology,* (Alderborn, G., Nyström, Ch.) New York a Basel a Hongkong, Marcel Dekker, 1996, s. 483-486.

²⁷*Chalabala, M., et al:* *Technologie léků,* 2. vydání, Galen, Praha, 2001 s. 148-149.

²⁸*Banker, G.S., Rhodes, Ch.T.:* *Modern Pharmacetutics,* Forth Ed., Marcel Dekker, New York a Basel, Vol 121, 2002, s. 302-304.

²⁹*Miller, T.A., York, P.:* *Int.J.Pharm.,* 41, 1998, s. 1-19.

³⁰*Hederová, S., Chalabala, M., Rak, J.:* *Farm. Obzor,* 66, 1997, s. 264-266.

³¹*Kibbe, A.H.:* *Handbook of Pharmaceutical excipients. Third. ED.,* American Pharmaceutical Assotiation Washington and Pharmaceutical Press London, 2000, s.305-307.

³²*Kikuta, J., Kitamori, N.:* *Drug. Dev. Ind. Pharm.,* 11/4/, 1985 s. 845-854.

³³*Fratini, C., Simioni, L.:* *Drug. Dev. Ind. Pharm.,* 10/7/, 1984, s. 1117-1130.

³⁴*Steffens, K.J., Koglin, J.:* *Manuf. Chemist.,* December, 1993, s. 16-19.

³⁵*Bolhuis, G.K., Hölzer, A.W.:* In: *Pharmaceutical Powder Compaction, Technology,* (Aldeborn, G., Nyström, Ch.) New York a Basel a Hongkong, Marcel Dekker, 1996,

s. 517-560.

³⁶Jarosz, P.J., Parrot, E.L.: *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 10/2/, 1984, s. 259-273.

³⁷Bos, C.E., Bolhuis, G.K., Van Doorne., Lerk, C.F.: *Pharm. Weekblad. Sci. Ed.* 9, 1987, s. 274-282.

³⁸Khan, A., Mitsukabhuma, P., Rubinstein, M.H.: *Pharm. Acta Helv.*, 58, No 4, 1983, s. 109-111.

³⁹Ragnarsson, A.W., Hölzer, W., Sjörgen, J.: *Int. J. Pharm.*, 3, 1979, s. 127-131.

⁴⁰Kikuta, J., Kitamori, N.: *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 20/30/, 1994, s. 334-335.

⁴¹Van der Watt, J.G., Vvilliers, M.M.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 43, 1997, s. 91-94.

⁴²Bolhuis, G.K., Chowhan, Z.T.: In *Pharmaceutical Powder compaction technology*, (Alderborn, G., Nyström, Ch.) New York a Basel a Hongkong, Marcel Dekker, 1996. s. 487-491.

⁴³Fell, J.T., Newton, J.M.: *J. Pharm. Sci.*, 59, 5, 1970, s. 688-691.

⁴⁴Bolhuis, G.K., Chowhan, Z.T.: In *Pharmaceutical powder compaction technology* (Alderborn, G., Nyström, Ch.), New York a Basel a Hongkong, Marcel Dekker, 1996. s. 459-478.

⁴⁵Belousov, V.A.: *Chim Farm. Ž.*, 10,3,1976, s. 105-111.

⁴⁶Kibbe, A.H.: *Handbook of Pharmaceutical excipients*. Third. Ed., American Pharmaceutical Assotiation Washington and Pharmaceutical Press London, 2000, s.143-145.