

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE**

RIGORÓZNÍ PRÁCE

**POROVNÁNÍ VLASTNOSTÍ VÝLISKŮ DVOU SMĚSNÝCH SUCHÝCH
POJIV SLOŽENÝCH Z α -LAKTOSY MONOHYDRÁTU A RŮZNÝCH TYPŮ
CELULOSY**

2006

JANA ZVOLÁNKOVÁ

Děkuji PharmDr. Jitce Mužikové, PhD. za odborné vedení, cenné rady a připomínky,
které mi poskytla během zpracování rigorózní práce.

Jana Hvoláňková

OBSAH

1 ÚVOD	4
2 TEORETICKÁ ČÁST	5
2.1 TABLETY A JEJICH VÝROBA.....	5
2.2 PŘÍMÉ LISOVÁNÍ.....	11
2.3 SUCHÁ POJIVA.....	14
2.3.1 Rozpustná suchá pojiva	15
2.3.1.1 α -laktosa monohdrát.....	18
2.3.2 Nerozpustná suchá pojiva.....	19
2.3.2.1 Mikrokrystalická celulóza.....	20
2.3.2.2 Prášková celulóza.....	22
2.3.3 Směsná suchá pojiva.....	23
2.3.3.1 Microcelac 100.....	26
2.3.3.2 Cellactosa80.....	27
2.4 MAZADLA	29
2.4.1 Mazadla hydrofobní a hydrofilní.....	30
2.4.2 Stearyl fumarát sodný.....	30
2.4.3 Vliv mazadel na vlastnosti přímo lisovaných tablet.....	32
3 CÍL PRÁCE	34
4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	35
4.1 POUŽITÉ SUROVINY.....	35
4.2 POUŽITÉ PŘÍSTROJE A ZAŘÍZENÍ.....	36
4.3 POSTUP PRÁCE	37
4.3.1 Příprava tabletovin.....	37
4.3.2 Měření destrukční síly a výpočet pevnosti tablet v tahu	38
4.3.3 Měření doby rozpadu tablet.....	39
5 TABULKY A GRAFY	40
6 DISKUSE.....	68
7 ZÁVĚR.....	70
8 LITERATURA.....	71

1 ÚVOD

Trendem v technologii přímého lisování tablet se stalo používání směsných suchých pojiv, která jsou směsí pomocných látek využívajících výhody a obcházejících nevýhody jejich jednotlivých komponent. Tyto směsi nevznikají prostým smísením látek, ale speciálním procesem přípravy, který fyzikální modifikací bez změny chemické struktury dále zlepšuje jejich vlastnosti pro lisování.

Náplní této práce se stalo studium vlastností výlisků ze dvou komerčně vyráběných směsných suchých pojiv obdobného složení Microcelacu[®] 100 a Cellactosy[®] 80. Obě suchá pojiva obsahují ze 75% α -laktosu monohydrát, 25% v Microcelacu je mikrokrytalická celulosa a v Cellactose prášková celulosa. Tento poměr suchých pojiv ve směsi byl shledán výzkumy jako optimální. Jsou zde spojena dvě suchá pojiva s různým mechanismem lisování. Celulosa se lisují plastickou deformací, laktosa převážně fragmentací částic. Toto ovlivňuje citlivost suchého pojiva na přídavek mazadla, neboť celulosa jsou citlivé na přídavek mazadla, které tak snižuje pevnost výlisků, laktosa ne. Obě suchá směsná pojiva mají dobré tokové vlastnosti a lisovatelnost.

V této práci je studována pevnost a doba rozpadu výlisků z výše uvedených suchých pojiv v závislosti na lisovací síle, přídavku dvou koncentrací stearyl-fumarátu sodného a 50% přídavku kyseliny askorbové.

2 TEORETICKÁ ČÁST

2.1 TABLETY A JEJICH VÝROBA^{1,2}

Tablety (Tabulettae, Compressi) jsou tuhé, pevné, tvarově určité výlisky z práškovitých nebo granulovaných léčiv a pomocných látek (tabletoviny), disperzní systém plynné fáze (vzduchu) ve fázi tuhé, ve kterém obsah vzduchu (pórovitost) může být velmi malý.

Tablety mohou mít různý tvar, nejčastěji jsou ploché nebo čočkovité. Ploché tablety mají tvar nízkého válce s rovnými nebo zkosenými hranami (fazetami). Pro snadnější dávkování jsou často opatřeny půlící rýskou nebo křížem, z identifikačních důvodů mají někdy nápis. Čočkovité tablety mají tvar nízkého válce s čočkovitými vypouklými základnami a slouží jako meziproduct pro výrobu obduktet. V tomto případě se označují jako jádra. Vyrábějí se také tablety jiných tvarů, např. čtverce, trojúhelníky, kosočtverce aj.

Český lékopis 2005 definuje tuto lékovou formu jako pevné přípravky s obsahem jedné dávky léčivé látky nebo látek v jedné tabletě. Jsou určeny k perorálnímu podání, obvykle se získávají slisováním stejných objemů částic. Některé tablety se polykají celé, některé se žvýkají, některé se před podáním rozpouštějí nebo dispergují ve vodě a některé se ponechají v ústech, kde se z nich uvolňuje léčivá látka. Částice jsou tvořeny jednou nebo více léčivými látkami s pomocnými látkami nebo bez nich. Pomocnými látkami jsou plniva, pojiva, vlhčiva, rozvolňovadla, kluzné látky, látky modifikující uvolňování léčiv v trávicím traktu, barviva schválená oprávněnou autoritou a chuťové a aromatické přísady.

Český lékopis 2005 rozlišuje několik druhů tablet:

- 1) **Neobalené tablety (Tabulettae non obductae)** - jednovrstevné tablety vzniklé prostým lisováním částic a vícevrstevné tablety skládající se ze soustředných nebo souběžných vrstev získaných postupným lisováním částic různého složení.
- 2) **Obalené tablety (Tabulettae obductae)**, synonyma: obalované tablety, dražé, potahované tablety - tablety tvořené jádry pokrytými jednou vrstvou nebo více vrstvami ze směsi různých látek, jako jsou přírodní nebo syntetické pryskyřice, gumy, želatina, neaktivní a nerozpustná plniva, cukry, změkčovadla, polyoly, vosky, oprávněnou autoritou schválená barviva, někdy chuťové a aromatické přísady, léčivé

látky. Látky určené k obalování jsou obvykle nanášeny ve formě roztoků nebo disperzí, za podmínek umožňujících odpaření rozpouštědla. Je-li obalovou vrstvou velmi tenká vrstva polymeru, jedná se o filmem potažené tablety. Obalené tablety mají hladký povrch, který je často zbarven a může být leštěný.

- 3) **Šumivé tablety (Tabletiae effervescentes)** - neobalené tablety obsahující kyselé látky a uhličitany nebo hydrogenuhličitany, které za přítomnosti vody prudce reagují za vzniku oxidu uhličitého. Jsou určeny k rozpuštění nebo dispergaci ve vodě před podáním.
- 4) **Tablety pro přípravu roztoku (Tabletiae pro solutione)**, synonymum: rozpustné tablety - neobalené nebo filmem potažené tablety. Jsou určeny k rozpuštění ve vodě před podáním. Vzniklý roztok může slabě opalizovat v závislosti na vlastnostech pomocných látek použitých při výrobě tablet.
- 5) **Tablety pro přípravu disperze (Tabletiae pro dispersione)** - neobalené nebo filmem potažené tablety určené před podáním k dispergaci ve vodě za vzniku homogenní disperze.
- 6) **Perorální tablety dispergovatelné v ústech (Tabletiae perorales pro dispersione)** – neobalené tablety, které se po vložení do úst rychle dispergují ještě před jejich spolknutím.
- 7) **Tablety s řízeným uvolňováním (Tabletiae cum liberatione modificata)** - obalené nebo neobalené tablety připravené pomocí vybraných pomocných látek nebo vybraných postupů použitých samostatně nebo v kombinaci tak, aby se dosáhlo vhodné rychlosti místa nebo času uvolňování účinné látky (látek). Tablety s řízeným uvolňováním zahrnují tablety s prodlouženým uvolňováním, tablety se zpožděným uvolňováním a tablety s pulzním uvolňováním.
- 8) **Enterosolventní tablety (Tabletiae enterosolventes)**, synonymum: acidorezistentní tablety - druh tablet s řízeným uvolňováním, odolných vůči žaludeční tekutině a uvolňujících léčivou látku (léčivé látky) ve střevní tekutině. Obvykle se připravují ze zrněných prášků nebo částic již potažených acidorezistentním obalem, nebo v jiných případech pokrytím tablet acidorezistentním obalem. Tablety s acidorezistentním obalem mají charakter obalených tablet.
- 9) **Orální tablety (Tabletiae orales)**, synonymum: tablety působící v dutině ústní - obvykle neobalené tablety určené k pomalému uvolňování a místnímu účinku léčivé

látky (látek) nebo k uvolňování a vstřebávání léčivé látky (léčivých látek) v určité části úst.

Tablety jsou velmi často používanou lékovou formou. Svému rozšíření vděčí za tyto vlastnosti:

- dokonale je zvládnuta jejich mechanizovaná a automatizovaná technologie, do formy tablet lze transformovat prakticky všechna tuhá léčiva,
- přesností dávkování předčí jiné lékové formy,
- pacienti je rádi přijímají, aplikační komfort je vysoký a nevyžaduje školený personál,
- obsahují minimum vlhkosti, jsou proto dlouhodobě stálé,
- je vyřešené jejich účelné balení usnadňující skladování a přenosnost,
- biologická dostupnost léčiva z tablet je velmi dobrá,
- tuto lékovou formu lze využít ve výrobě léků s řízeným uvolňováním léčiva,
- nepříjemnou chuť nebo zápach lze maskovat obalováním,
- výrobní cena tablet není příliš vysoká (automatizace).

Určitou nevýhodou je, že nástup účinku je ve srovnání s perorálními roztoky, suspenzemi nebo emulzemi poněkud opožděn. Léčivo se stává biologicky dostupným až po rozpadu tablety na zrna granulátu a primární částice léčiv, které se podle svých vlastností absorbují v žaludku, častěji však až v tenkém střevě. Rozpad a rozpouštění závisí na velikosti částic, vlastnostech pomocných látek a na faktorech spojených s procesem tvarování tablet. Tablety se nedají aplikovat v případě poruch zažívacího traktu. Také aplikace malým dětem je spojena s určitými potížemi.

Tablety musí jako každá léková forma splňovat požadovaná jakostní kritéria. Základní zkoušky dle Českého lékopisu 2005 jsou obsahová stejnoměrnost, hmotnostní stejnoměrnost, disoluce, rozpadavost, oděr neobalených tablet, pevnost. Mezi nelékopisné zkoušky patří stanovení popele, stanovení vlhkosti.

TECHNOLOGIE VÝROBY TABLET^{2,3}

Základním procesem výroby tablet je lisování tabletoviny, která se připravuje smísením léčiv a pomocných látek v předepsaném poměru (technologie přímého lisování), nebo smísením granulátu s extragranulárními pomocnými látkami, tj. látkami kluznými a rozvolňovacími.

Při lisování tablet se využívá schopnost diskrétních, volně nasypaných práškovitých částic látek zhušťovat se působením tlaku do pevného výlisku určitého tvaru.

Lisovatelnost je složitá vlastnost sypkého materiálu, kterou lze vysvětlit plastickou deformací, zvýšenou adhezí styčných ploch a vzájemným vklíněním (zaklesnutím) částic. Všechny tyto pochody probíhají v materiálu při působení lisovací síly. Lisovatelnost tabletovin ovlivňuje krystalický tvar (pravidelný tvar krystalů je pro lisování příznivý), velikost částic a zrn (tabletovina s malým zrnem má lepší předpoklady pro vytvoření pevných částic), pórovitost (granulát značně pórovitý se lisuje obtížně), teplota tání (materiály s nižší teplotou tání se již při relativně nízkých tlacích plasticky deformují a lepí se na matrice a trny), vlhkost (určitý obsah vlhkosti v tabletovině je nezbytným předpokladem lisovatelnosti).

Tvarování lisováním lze rozdělit na čtyři stadia:

- 1) **Počáteční stadium** - tabletovina je volně nasypána do matrice,
- 2) **Stadium zhutnění** - stadium změn prostorového uspořádání částic v počátku působení lisovací síly (vyplňují se interpartikulární prostory),
- 3) **Stadium elastické (vratné) deformace** - po vyplnění interpartikulárních prostorů už částice nemohou ustupovat dále působící síle, mohou se zmenšovat jen intrapartikulární prostory, výlisek se dále zhušťuje a vzniká v něm napětí úměrné lisovatelnosti dané látky – a to až po tzv. hranici elasticity. Přerušení působení síly má za následek návrat částic do původní polohy. Závislost zatěžování a odlehčování materiálu je lineární. U homogenních izotropních tuhých látek je stadium elastických deformací vyjádřeno Hookovým zákonem, kdy zatížení je úměrné odlehčení. Konstanta úměrnosti je materiálová konstanta, tzv. Youngův modul $[N.m^{-2}]$.

$$\sigma = E \cdot \varepsilon \quad (1)$$

σ ...napětí, ε ...relativní délka prodloužení, E ...konstanta úměrnosti – materiálová konstanta, tzv. Youngův modul pružnosti

- 4) **Stadium plastické deformace** – dochází k trvalým (ireverzibilním) změnám a fixaci tvaru tablety. Nastává po překonání hranice elasticity (meze toku). Bývá často doprovázena i drcením částic a vytvářením nových mezipovrchů.

Uvedená stadia procesu lisování jsou teoretická, protože farmaceutické materiály, které se lisují, nejsou jednotné, často jsou to směsi několika léčiv a pomocných látek. Různorodost materiálu způsobuje, že jednotlivé částice se při působení tlaku chovají různě. Některé se vůbec nedeformují, jen se v prostoru účelně uspořádají, jiné se deformují jen elasticky, další se drtí, vytvářejí nové mezipovrchy a deformují se i plasticky.

Při výrobě tablet se uplatňují **pomocné látky**, které se dělí podle své primární funkce na:

- **Plniva** – fyziologicky inertní, dobře snášené látky, doplňují objem léčiva na technologicky potřebnou hmotnost tablety, často zlepšují i sypanost tabletoviny nebo urychlují rozpad tablet (laktóza, škrob),
- **Pojiva** – používají se buď suchá na zlepšení plastické deformovatelnosti tabletoviny (mikrokrystalická celulóza) nebo na přípravu lepidných roztoků při vlhké granulaci (želatina, škrobový hydrogel, celulosové étery),
- **Látky ovlivňující uvolňování léčiva - Rozvolňovadla** – podporují rozpad a rozpouštění tablet, buď ve vodě bobtnají (škrob a jeho deriváty, mikrokrystalická celulóza), nebo reagují s kyselým prostředím žaludku, uvolňují oxid uhličitý a tak rozrušují tabletu (NaHCO_3), *látky prodlužující uvolňování* – např. Carbomera,
- **Hygroscopické látky**-udržují minimální obsah vlhkosti tabletoviny nutný pro dobrou lisovatelnost (škrob, glycerol, sorbitol),
- **Vlhčiva** – rozpouštědla, ve kterých se rozpouštějí pojiva (voda, ethanol),
- **Adsorbenty** – umožňují zpracování určitého množství kapalného léčiva, odstraňují problém vzniku eutonik (koloidní oxid křemičitý),
- **Kluzné látky a mazadla** – zlepšují sypanost, snižují tření při lisování, brání ulpívání tablety na stěnách matrice a razidel (stearan hořečnatý),
- **Hydrofilizační látky (smáčedla)** – pomocné látky zvyšující smáčivost hydrofobních špatně rozpustných léčivých látek (dodecylsulfát sodný),
- **Barviva**,
- **Chut'ová korigencia** – umělá sladidla, sacharidy, aroma,

- **Antistatika** – látky snižující elektrostatické síly na povrchu částic (Aerosil).

Zpracovává-li se směs účinných a pomocných látek bez předchozí granulace, jde o **přímé tabletování (přímé lisování)**. Tento postup je velmi ekonomický a produktivní, protože odpadá pracná výroba granulátů. Vzhledem k vlastnostem léčiv je použitelný jen v omezeném počtu případů. Z důvodu špatné sypnosti a lisovatelnosti se léčiva většinou převádějí před tabletováním do formy zrněného prášku (granulátu) při tzv. **granulaci**.

Granulační metody

Cílem granulačních metod je příprava homogenní směsi léčivé látky s látkami pomocnými, tzv. granulátu. Granuláty jsou soubory hrubších, tuhých, suchých agregátů práškovitých částic (zrn), dostatečně odolných proti mechanickému namáhání. Důvody vedoucí ke granulování směsí určených pro lisování tablet spočívají především ve zlepšení sypných vlastností a lisovatelnosti tabletoviny. Výrobu granulátu lze realizovat suchou nebo vlhkou cestou.

a) suchá granulace – spočívá ve slisování práškovité směsi léčivých a pomocných látek do přechodných agregátů, tzv. briket. Vzniklé brikety se potom rozdrobněním (desagregací) rozdělí na granulátová zrna. Výlisky získané z takto připraveného granulátu se dobře rozpadají a rozpouštějí, lehce přijímají vodu, protože částice nespojují pojivo. Odpadá použití rozpouštědla a energeticky náročný proces sušení. Na druhé straně při potřebných vyšších lisovacích tlacích je tato metoda málo vhodná pro léčiva, která se inaktivují teplem (např. enzymy). Předpokladem pro suchou granulaci je dostatečná plastická deformovatelnost práškovité směsi. I když je tento způsob granulace provozně jednoduchý a výhodný, nepřináší tak dobré výsledky jako granulace za vlhka. Uplatňuje se především ve výrobě léčiv, která jsou nestálá a vlhkou granulaci nesnášejí (např. kyselina acetylsalicylová).

b) vlhká granulace – je postup, při kterém je vytvoření shluků (granulátových zrn) umožněno roztokem pojiva. Výroba tablet vlhkou granulací je vývojově nejstarší, ale stále široce používaná, a to i přesto, že je pracná a nákladná. V porovnání se suchou granulací je použitelnost této metody širší, univerzálnější, protože přidáním kapalné fáze do práškovité směsi se podstatně zlepšuje její deformovatelnost a usnadní její aglomerace.

Kapalnou fází mohou být rozpouštědla (zpravidla líh různé koncentrace) nebo roztoky polymerů, jako je škrobový hydrogel, roztok želatiny, roztoky celulosových éterů (methylcelulosa a hydroxymethylcelulosa) a jiné.

Léčiva podávaná ve větších dávkách získávají granulaci potřebné tokové vlastnosti. Na tuto změnu jejich sypanosti postačuje podstatně menší množství pomocných látek než při přímém lisování. Na lisování stačí nižší tlak, čímž se šetří tabletovací lisy.

Za vlhka se dosáhne velmi pravidelného rozdělení všech částí tabletoviny, zejména léčiv používaných v malých dávkách, barevných léčiv a barviv. To má příznivý vliv na stejnorodost obsahu v každé připravené tabletě. Vhodnou volbou pojiva lze navíc zlepšit disoluci některých hydrofobních léčiv.

Nevýhodou této metody je cena celého výrobního procesu, která je vzhledem k energetické náročnosti poměrně vysoká.

Při vlhké granulaci bylo vyvinuto několik alternativních postupů a metod. V současnosti převládá granulace hnětením (mísením) a ve fluidní vrstvě.

Proces vlhké granulace hnětením se skládá z následujících kroků:

- mísení prachovitých léčivých a pomocných látek,
- přidání roztoku pojiva a následné promísení,
- hnětení vlhké granuloviny do fáze rovnoměrného zvlhčení,
- vlastní granulace prováděná protlačováním přes síto nebo děrovanou přepážku za použití různé síly,
- sušení vlhké směsi do určitého optimálního stupně (fixace tvaru zrn),
- přegranulování (přemletí) usušeného granulátu na oscilačním granulačním zařízení přes síto o menším otvoru ok než bylo použito ke granulaci.

Vlhká granulace ve fluidní vrstvě znamená, že se částice léčiva a pomocných látek udržují ve vznosu vhaněným vzduchem a pojivo je nastříkáváno tryskami.

2.2 PŘÍMÉ LISOVÁNÍ⁴⁻⁹

Do konce 50. let 20. století byl neoddělitelnou součástí výroby tablet proces vlhké granulace, který zlepšoval sypanost a lisovatelnost tabletovacích směsí.

Zavedení nových pomocných látek (především suchých pojiv) a moderních tabletovaček umožnilo zjednodušit tabletovací proces, a to metodou přímého lisování. Při této metodě odpadá proces granulace. Tablety jsou přímo lisovány z práškovité

směsi léčivých a pomocných látek. Podíl přímo lisovaných tablet stoupá a dnes dosahuje asi 50 % celkového počtu vyráběných výlisků.

První pomocnou látkou (plnivem) používanou při tomto způsobu lisování byla sprayově sušená laktosa, která měla dobrou sypnost i lisovatelnost. Další plniva pro přímé lisování, která se objevila v 60. letech 20. století, byla mikrokrystalická celulóza, škroby, vápenaté fosforečnany a cukry.

V roce 1992 provedl Shangraw průzkum v 58 farmaceutických společnostech v USA a zjistil, že při výrobě byl preferován granulační proces, ale překvapivě i přímé lisování. 41,4 % firem označilo, že přímé lisování je metodou volby, 41,1 % používá obě metody (tj. přímé lisování i vlhkou granulací). Pouze 1,7 % firem nikdy nepoužívalo přímé lisování a 15,5 % dotazovaných firem uvedlo, že proces nebyl doporučen.

Přednosti přímého lisování

- **ekonomičnost procesu** – je nejdůležitější předností přímého lisování. Je dána snížením výrobní kapacity z hlediska plochy a počtu výrobních zařízení (odpadá zde využití granulátorů a sušáren) a nižší spotřebou energie. S nižším počtem výrobních zařízení jsou i nižší požadavky na validaci přístrojů a s tím spojenou dokumentací. Je snížen počet výrobních kroků a tedy i celková doba výrobního procesu. Celkové výrobní náklady jsou nižší.
- **eliminace vlivu tepla a vlhkosti** – zvyšuje nejen chemickou stabilitu citlivých léčiv, ale má vliv i na fyzikální parametry: nedochází ke změnám hustoty a velikosti částic v granulích, ani ke změnám vlhkostní rovnováhy jako při vlhké granulaci, což může ovlivnit lisovací charakteristiky. Tyto parametry zůstávají při přímém lisování standardní.
- **rozpad tablet na primární částice** – při rozpadu se každá částice léčivé látky uvolňuje samostatně, dochází k tvorbě velkého specifického povrchu, což je výhodné pro disoluci.
- **nepřítomnost vody** – díky ní jsou mikrobiologické změny v tabletách minimální.

Limity přímého lisování

- **Záleží na velikosti dávky léčiva obsažené v celkové hmotnosti tablety.**
 - a) *U léčiv obsažených v malých dávkách (méně než 50 mg) může nastat problém s rovnoměrným rozptýlením léčiva během mísení a lisování.*
 - b) *Léčiva obsažená ve velké dávce, s velkým sypaným objemem, špatnou sypností i lisovatelností nejsou vhodná pro přímé lisování (např. antacida hydroxid hlinitý a hořečnatý).*
- **Přímo lisované částice nesmí být příliš malé.**

Pro zvýšení biologické dostupnosti je mnoho léčiv mikronizováno. Mikronizace vede ke zvýšení disoluce, ale zároveň zvyšuje tření mezi částicemi a snižuje sypnost.
- **Problémem je dosažení náležité homogenity směsi během mísení a otázka jejího narušení během následné manipulace s tabletovinou.**

Tento problém lze řešit dvěma způsoby. Tradiční přístup zahrnuje pokus o zachování jednoty velikosti částic nebo hustoty. Druhým způsobem je proces postupného mísení, kdy se nedávají všechny složky do mísícího zařízení najednou. Mikronizované léčivo je nejprve smíšeno s pomocnou látkou o největší velikosti částic.
- **Volba pomocné látky je komplikovanější než u granulačních metod.**

Při volbě pomocné látky je nutné určit tzv. *potenciál naředění hlavního plniva*, což je poměr aktivní látky, jež má být slisována do tablety, vůči použitému plnivu. Bohužel není možné určit konkrétní hodnoty tohoto potenciálu pro každé plnivo, neboť naředovací kapacita závisí také na vlastnostech použitého léčiva.
- **Pomocné látky pro přímé lisování jsou většinou dražší než látky používané při granulaci.**
- **Problematické je též barvení tablet.**

Pomocí vysoce mikronizovaných laků se daří dosáhnout jen lehce pastelových odstínů.

Formulační a procesní rozdíly vlhké granulace a přímého lisování jsou uvedeny v tabulce 1.⁹

Tab. 1: Formulační a procesní rozdíly vlhké granulace a přímého lisování⁹

Vlhká granulace	Hodnocený parametr	Přímé lisování
pevnější tablety pro čisté lisovatelné substance	lisovatelnost	problém pro léčiva o vysokých dávkách
větší obvod	velikost částic	menší obvod
celkově výborná	sypnost	často vyžaduje přidání kluzných látek
málo citlivé k mazadlům z hlediska snížení pevnosti	mazadla	nutná minimální doba mísení – více citlivé
problém s granulemi	rozpad	nižší hodnoty doby rozpadu
pomalejší	disoluce	rychlejší
vyšší díky drahému strojovému vybavení, delší době přípravy a vyšší spotřebě energie	cena	roste s cenou surovin a kontrolou jejich kvality
problém tepla a vlhkosti	stabilita	tabletovací směs není vystavována teplu ani vlhkosti
může být vyšší	rychlost tabletování	je požadována nižší rychlost
méně prašná metoda	prašnost	více prašná metoda
sytá nebo pastelová	barva	lehce pastelová, bezbarvá

Pomocné látky v přímém lisování

Dělí se dle své funkce do tří základních skupin:

- 1. Plniva-pojiva:** jedna látka (např. laktosa, škrob, mikrokrystalická celuloza) zajišťuje obě funkce, proto se uvádějí společně.
- 2. Látky ovlivňující uvolňování léčiva:** buď *rozvolňovadla*: látky podporující rozpad tablet, tuto funkci zajišťují také suchá pojiva (např. škrob, mikrokrystalická celuloza) nebo specifická rozvolňovadla (např. parciálně hydrolyzovaný škrob Starch 1500, sodná sůl karboxymethylcelulosity Ac-Di-Sol) anebo *látky prodlužující uvolňování*: např. některé deriváty celulosity
- 3. 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 (např. stearan hořečnatý).

2.3 SUCHÁ POJIVA^{4, 10 - 13}

Suchá pojiva (plniva) jsou nejvýznamnější pomocné látky umožňující přímé lisování. Ideální suché pojivo by mělo být:

- co nejlépe sypné a lisovatelné,
- fyziologicky inertní,
- dostatečně účinné v co nejmenší procentuálním zastoupení,
- kompatibilní s léčivými látkami,
- stálé na vzduchu, ve vlhku či při vyšších teplotách,
- bez vlivu na biologickou dostupnost léčiv,
- relativně levné,
- bezbarvé a bez chuti,
- mělo by poskytovat tablety o dostatečné mechanické odolnosti,
- mělo by umožňovat rovnoměrné zbarvení směsi.

Žádné suché pojivo nesplňuje všechny tyto vlastnosti, proto je většinou nutné přidávat i jiné pomocné látky.

Suchá pojiva lze rozdělit na základě jejich rozpustnosti ve vodě na rozpustná a nerozpustná suchá pojiva.

2.3.1 ROZPUSTNÁ SUCHÁ POJIVA

LAKTOSA A JEJÍ DERIVÁTY

První pomocnou látkou, která byla použita v přímém lisování a která způsobila převrat v technologii tabletování, byla sprayově sušená laktosa. V současné době jsou dostupné různé formy laktosy: monohydrát α -laktosy (blíže o něm pojednává kapitola 2.3.1.1), bezvodá α -laktosa, bezvodá β -laktosa a aglomerovaná laktosa. Na trhu se setkáváme s těmito produkty pod různým označením: Fast-Flo laktosa, Lactochem, Microtosa, Pharmatosa, Tablettosa či Zeparox. Používaná synonyma laktosy jsou mléčný cukr či saccharum lactis.

Laktosa – je přírodní disacharid skládající se z jednotky galaktosy a glukosy. Je přítomna v mléce mnoha savců a komerčně je vyráběna ze syrovátky kravského mléka. Surovátka je reziduální tekutina mléka pocházející z výroby sýru a kaseinu. Kravské mléko obsahuje 4,4 – 5,2 % laktosy, což odpovídá asi 38 % celkového pevného objemu mléka. Existuje ve dvou isomerech, α -laktose a β -laktose, a může být buď krystalická nebo amorfní. Krystalická α -laktosa se vyskytuje jako monohydrát a jako bezvodá. Krystalická β -laktosa existuje pouze ve formě bezvodé. Čistě amorfní laktosa není komerčně dostupná a všeobecně se vyskytuje v modifikovaných formách.

Surový α -laktosa monohydrát je získáván z kaseinu nebo syrovátky odpařením a krystalizací. Pro výrobu laktosy pro farmaceutické účely je produkt dodatečně čištěn

rekrytalizací. Proces závisí na teplotě krystalizace: pod 93,5 °C vzniká α -laktosa monohydrát a nad 93,5 °C bezvodá β -laktosa. α -laktosa monohydrát může být dále převedena buď dehydratací na bezvodou α -laktosu nebo sprayovým sušením na sprayově sušenou laktosu nebo granulací na aglomerovanou laktosu.

Sprayově sušená laktosa – nejstarší, ale doposud velice užívaná látka v technologii přímého lisování tablet. Značnou nevýhodou je její barevná nestálost, špatná lisovatelnost a nevhodnost pro lisování léčivých látek ve vysoké dávce. Je relativně nehygroskopická. Má výbornou sypnou hustotu a sypnost nejlepší ze všech plniv, neboť její částice mají téměř kulovitý tvar. Pevnost tablet se zvětšuje se zmenšováním velikosti částic.

Bezvodá α -laktosa – vazebná kapacita α -laktosy monohydrátu se dramaticky zvyšuje s teplotní nebo chemickou dehydratací. Během dehydratace se α -laktosa monohydrát mění z jednoduchých krystalů na shluky bezvodé α -laktosy. Bezvodé krystaly jsou měkčí, slabší a méně elastické. Relativně pomalý rozpad tablet obsahující bezvodou laktosu je jejich velkou nevýhodou.

Bezvodá β -laktosa – komerční produkt obsahující aglomeráty neobyčejně jemných krystalů. Je vyráběna válcovým sušením roztoku α -laktosa monohydrátu a jeho následným roztržitím a prosátím. Má výborné sypné a kompresibilní vlastnosti.

Agglomerovaná laktosa – je granulovaná forma α -laktosy monohydrátu s vylepšenými vazebnými vlastnostmi. Tabletosa je příkladem aglomerované α -laktosy s prokázanou dobrou sypností. Má lepší vazebné vlastnosti než α -laktosa monohydrát, ale ne tak dobré jako sprayově sušená laktosa.

SACHAROSA A JEJÍ DERIVÁTY

Sacharosa je značně používána v procesu výroby tablet (orálních i žvýkacích) jako plnivo a ve formě roztoku (sirupu) jako pojivo pro vlhkou granulaci. Získává se z cukrové řepy, cukrové třtiny a menší množství poskytuje také čirok a javor cukrodárný. Krystalická sacharosa představuje organickou sloučeninu, která je celosvětově objemově nejvíce vyráběna v prakticky čistém stavu (>99,5 %). Sacharosa má dobré tokové vlastnosti. Pokusy přímo lisovat krystaly sacharosy však nebyly nikdy úspěšné z důvodu špatné lisovatelnosti, ale různé modifikace sacharosy již ano:

Di-Pac – Získává se kokrytalizací a je to jedna z prvních modifikací sacharosy. Obsahuje 97 % sacharosy a 3 % vysoce modifikovaných dextrinů. Každá granule této

směsi se skládá ze stovek malých krystalů sacharosy „slepených“ dohromady dextrinem.

Nu-Tab – Obsahuje 95 % sacharosy, 4 % invertního cukru (ekvimolární směs levulosity a dextrosy) a 0,1 – 0,2 % kukuřičného škrobu a stearan hořečnatý. Částice jsou poměrně velké, což zaručuje dobrou sypnost.

Mannitab – Má stejné chemické složení jako Nu-Tab, ale připravuje se jinými technologickými postupy.

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

MANNITOL

Připravuje se katalytickou redukcí různých cukrů. Netvoří tak tvrdé tablety jako sorbitol a je méně citlivý na vlhkost. Je hojně užíván v přímém lisování tablet pro klinické testování, kde je požadováno rychlé a kompletní rozpouštění. Při výrobě žvýkacích tablet se uplatňuje jako plnivo, ale tento účel je limitován vysokou cenou, ačkoliv jeho příjemný chladivý a svěží pocit, který v ústech zanechává a sladká chuť je velmi atraktivní. Vyznačuje se neobyčejně vysokou tepelnou stabilitou.

Nemodifikovaný mannitol pro své špatné tokové a vazebné vlastnosti nemůže být použit k výrobě tablet přímým lisováním. Všechny modifikované produkty mannitolu mají výborné tokové a lisovací charakteristiky.

SORBITOL

Je isomer mannitolu. Liší se hlavně svou hygroskopičností. Používá se krystalický, obsahující minimálně 91 % sorbitolu, mannitol a jiné polyalkoholy. Užívá se k výrobě žvýkacích tablet, vytváří poměrně tvrdé výlisky a zanechává svěží a chladivý pocit v ústech.

DEXTROSA

Vyrábí se sprayovou krystalizací a obsahuje 90-92 % dextrosy, 3-5 % maltosy a zbytek tvoří vyšší polysacharidy glukosy. Známa je pod firemním názvem Emdex. Celkově má výbornou lisovatelnost, hned po mikrokrystalické celulóze. Tablety vykazují nárůst pevnosti během prvních hodin po vylisování, ale ta nemá významný vliv na proces rozpouštění. Emdex má největší velikost částic ze všech běžných přímo

lisovatelných pomocných látek. Vykazuje dobré vazebné a výborné tokové vlastnosti a jeho citlivost k mazadlům je nízká.

MALTODEXTRINY

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

2.3.1.1 α -LAKTOSA MONOHYDRÁT^{4, 11, 14}

Laktosa je asi nejvíce používané plnivo při formulaci tablet, běžně používanou je α -laktosa monohydrát, často uváděná jako laktosa, hydratovaná laktosa nebo normální laktosa. Je zpravidla používána v práškové (základní) formě jako plnivo tablet, připravovaná metodou vlhké granulace. V přímém lisování je používána především síťová krystalická frakce α -laktosy monohydrátu 100-mesh z důvodu její dobré sypnosti.

α -laktosa monohydrát obsahuje 1 mol vody a jeden mol laktosy, tj. obsahuje 5 % w/w vody. Celková vlhkost je asi 5,2, 0,2 % je volná vlhkost. Ve srovnání s ostatními plnivy-pojivy jeví α -laktosa monohydrát poměrně špatné pojivové vlastnosti. Lisuje se především fragmentací částic. Má vyšší křehkost ve srovnání se sprayově sušenou laktosou a bezvodou β -laktosou. α -laktosa monohydrát (100-mesh) je často kombinována s mikrokrystalickou celulosou. Kombinace má za následek silný synergický efekt na dobu rozpadu, zatímco pevnost tablet roste, tak jak roste procento mikrokrystalické celulosy ve směsi. Proto kombinace 100-mesh monohydrátu α -laktosy a mikrokrystalické celulosy je jednou z nejvíce oblíbených směsí v přímém lisování. Optimální formulace tablet byly získány také z α -laktosy monohydrátu v kombinaci s bezvodou β -laktosou nebo sprayově sušenou laktosou. Pevnost tablet z α -laktosy monohydrátu roste se zmenšující se velikosti částic. Tablety lisované z α -laktosy monohydrátu bez přídavku mazadla se velice rychle rozpadají ve vodě jako následek rychlé kapalinové sorpce a rychlého rozpouštění.

Gohel a kol.¹⁵ připravil a zhodnotil laktosu založenou na přímo lisovatelných složkách. Upravená metoda se sestávala z řízeného zmrazení a rozmrazení laktosového roztoku. Studie byla uzavřena s tím, že koncentrace laktosy a řízená krystalizace jsou nejvíce důležitými parametry. V jiné metodě, nasycený roztok laktosy byl použit pro

přípravu volně sypných aglomerátů laktosy, kde obsah nasycené laktosového roztoku byl shledán nejvýznamnějším výrobním parametrem. Vyvinuté produkty ukázaly uspokojivou sypnost a lisovatelnost nutné pro přímo lisovatelné složky. Gohel a kol.¹⁶ se pokusil o zlepšení sypnosti a lisovatelnosti laktosy metodou zmrazování a tavení. Zkoušeli tři pojiva jako polyethylenglykol 6000 (PEG 6000), polyvinylpyrrolidon a želatinu v koncentraci 0,5, 1, 1,5 nebo 2 %. Shluky obsahující 1% PEG 6000 vykazovaly dobré přímo lisovatelné vlastnosti. Srovnávali tabletovací vlastnosti s Microcelacem s použitím diklofenaku sodného jako modelového léčiva. Vyvinuté látky vykazovaly uspokojivou sypnost, lisovatelnost, oděr granulí a pevnost tablet. Michoel¹⁴ udává, že Microcelac 100 má lepší tokové a pojivové vlastnosti ve srovnání se třemi různými laktosami smíšenými s mikrokrytalickou celulosou. Gohel a Jogani¹⁷ vyvinuli a zhodnotili multifunkční směsné přímo lisovatelné látky obsahující laktosu, polyvinylpyrrolidon a sodnou sůl kroskarmelosy. Tento produkt má poměrně lepší sypnost, lisovatelnost a rozpad tablet než laktosa monohydrát.

2.3.2 NEROZPUSTNÁ SUCHÁ POJIVA

CELULOZA A JEJÍ DERIVÁTY

Celulosa tvoří páteř mnohých pomocných látek. Jejím základem jsou opakující se jednotky glukosy spojené β -1,4-glukosidickými vazbami. Různé stupně celulosy jsou získány mechanickým nebo chemickým zpracováním nebo oběma způsoby. Rozlišuje se mikrokrytalická a prášková celulosa (blíže o nich pojednávají kapitoly 2.3.2.1 a 2.3.2.2).

ŠKROB

Je široce používaná pomocná látka v procesu přímého lisování. Tvoří ho dva polysacharidy – lineární amylosa a větvený amylopektin. Ve své základní podobě nemá dobré tokové a lisovací vlastnosti potřebné k tvorbě přijatelného výlisku, proto bylo provedeno mnoho jeho modifikací. Pouze jedna modifikace se dočkala rozsáhlejšího uplatnění, a to STA-Rx 1500. Má dobré tokové vlastnosti a splňuje specifikace předbobtnalého škrobu. Má však jako všechny škroby vysoký podíl elastické deformace, a proto neposkytuje příliš pevné výlisky.

ANORGANICKÉ VÁPENATÉ SOLI

Fosforečnan divápenatý – Je znám pod názvem DiTab nebo Emcompress a je tvořen agregáty malých mikrokrytalů. Je relativně levný, vysoce fyzikálně i chemicky stabilní, nehygroskopický při relativní vlhkosti do 80 % a jeho citlivost k mazadlům je nízká. Ve své přímo lisovatelné formě existuje jako dihydrát. Má dobrou syponost a mazadla nejsou všeobecně nutná. Protože je ve vodě relativně nerozpustný, tablety obsahující 50 % (nebo více) fosforečnanu divápenatého se rozpadají rychle. Je slabě alkalický (pH = 7-7,3). Rozpouští se v kyselém prostředí, kdežto v neutrálním nebo alkalickém prostředí je prakticky nerozpustný. Proto není doporučován ve vysokých koncentracích pro kombinace s léčivými látkami s nízkou rozpustností ve vodě.

Fosforečnan trivápenatý – TriTab je méně stlačitelný a s nižší rozpustností než DiTab, ale obsahuje více vápenatých iontů.

Síran vápenatý – Je také dostupný v přímo lisovatelných formách, a to pod názvy Delaflo či Compactrol. Jeho přítomnost v tabletách se projeví zpomalením doby rozpadu tablet. V granulované formě má dobré lisovací vlastnosti.

Uhličitan vápenatý – Jeho zpracováním s různými pojivými látkami dochází ke zvýšení jejich lisovatelnosti. Je dostupný v precipitované formě nebo mezi jeho zdroje patří mleté lastury ústřic či půdní vápenec. Jeho rozpustnost závisí na pH a je mnohem více rozpustný než fosforečnan divápenatý, fosforečnan trivápenatý nebo síran vápenatý.

2.3.2.1 MIKROKRYSTALICKÁ CELULOSA

Mikrokrystallická celulóza (MCC) je čištěná, částečně depolymerizovaná celulóza s přibližnou molekulovou hmotností 36 000. Získává se z dřevní α -celulózy, jejíž amorfni část se odstraňuje kyselou hydrolyzou. Mikrokrystallický produkt se upravuje mechanickým rozměňováním a potom se suší. Změny podmínek hydrolyzy, rozměňování a sušení umožňují vznik více typů MCC s rozdíly ve velikosti částic, obsahu vody, zdánlivé hustotě a tokových vlastnostech. Konečný produkt je složený z aglomerátů krystalických částic tvaru pevných jehliček, dlouhých 10-50 μm a průměru 1-10 μm .

Vlastnosti a jakost mikrokrystallické celulózy (*Cellulosum microcrystallinum*) definují lékopisy. K definovaným fyzikálním vlastnostem patří hustota, velikost částic, index lomu, rozpustnost, teplota tání a specifický povrch.

MCC je bílý krystalický prášek bez chuti a zápachu, chemicky inertní, netoxický a biodegradabilní. Ač je ve vodě nerozpustný, je velmi hydrofilní, ve vodě bobtná a vytváří disperzi. Je nerozpustný ve zředěných kyselinách a organických rozpouštědlech, částečně rozpustný ve zředěných zásadách.

Tato látka je nejlépe lisovatelná ze všech přímo lisovatelných plniv. Poskytuje velmi pevné výlisky díky extrémně velkému počtu čistých povrchů, které se váží během plastické deformace. Vlastní mechanismus účinku MCC při formování tablet není přesně znám. Její vynikající lisovatelnost vyplývá patrně z dobré rovnováhy mezi vysokou plasticitou a viskoelasticitou a malou křehkostí. Pojivové vlastnosti MCC jsou vysvětlovány jednoduchým mechanickým spojováním částic jehličkami mikrokrytalů.

Kromě své hlavní funkce, tj. suché pojivo pro přímé lisování, se MCC využívá také jako rozvolňovadlo. Kapilarita MCC podporuje mechanickou penetraci vody do vnitřku tablety, ta rozrušuje kohezní vazby mezi částicemi a způsobuje extrémně krátkou dobu rozpadu tablety. Pokud je však lisovací tlak velký, kapilarita se zmenší nebo vymizí a doba rozpadu je konstantní. V korelaci mezi lisovacím tlakem a rozpadavostí je nápadné, že sice doba rozpadu přibývá lineárně s tlakem trnu, ale přitom si zachovává neobyčejně nízké hodnoty. I při velmi neobvyklé pevnosti tablet se výlisky rozpadají za méně než dvě minuty.

Obsah MCC ve výliscích špatně lisovatelných léčiv bývá 60 %, při dobře lisovatelných 20-40 %. Snahou je obsah MCC snižovat ve prospěch jiných levnějších přímo lisovatelných pomocných látek.

První zprávy o MCC byly publikovány na začátku 60.let 20.století. První komerčně nabízenou MCC byl Avicel PH 101, vyráběný americkou firmou FMC corp. Philadelphia. Následovala řada dalších Avicelů, lišících se velikostí částic, sypoností, obsahem vlhkosti, hustotou a s tím vším souvisejícími lisovacími parametry (Tab.2).

Tab.2: Charakteristické parametry základních druhů Avicel®PH ¹⁸

Avicel® – druhy	Průměrná velikost částic [μm]	Maximální obsah vlhkosti [%]	Sypná hustota [g/cm ³]	Použití
PH-101	50	5	0,29	původní vylepšený produkt, standard, nejlepší MCC, méně specializované použití (hlavně vlhká granulace)
PH-102	100	5	0,30	lisovatelnost jako u PH-101, větší velikost částic zlepšuje tokové vlastnosti pro přímé lisování
PH-103	50	3	0,28	speciální druh poskytující nízký obsah vlhkosti v kombinaci se střední velikostí částic, vhodný zejména pro léčiva citlivá na vlhkost
PH-105	20	5	0,25	malé částice (velký specifický povrch) předurčují tento druh pro přímé lisování těžko lisovatelných materiálů
PH-112	100	1,5	0,30	pro aplikace vyžadující zvětšený tok pro přímé lisování se složkami citlivými na vlhkost
PH-113	50	2	0,30	další druh se sníženou vlhkostí pro zlepšení stability citlivých látek
PH-200	200	5	0,32	MCC s největšími částicemi, vynikající tokové vlastnosti při zachování vysokého stupně lisovatelnosti
PH-301	50	5	0,42	druh s vysokou sypnou hustotou, usnadňuje mísení jemných léčivých látek, vhodný pro výrobu menších tablet
PH-302	90	5	0,44	druh pro formulace vysokých dávek k produkci tenčích tablet

2.3.2.2 PRÁŠKOVÁ CELULOSA

Je čištěná, mechanicky rozmělněná celulosa. Vzhledem k mikrokrytalické celulose má nižší vazebné vlastnosti (díky rozdílům ve výrobním procesu) a nízký diluční potenciál. Představuje stlačitelnou, plasticky deformovatelnou formu celulosity s rozvolňovacími a antiadherentními vlastnostmi. Nevyžaduje proto, v porovnání

s jinými pomocnými látkami, vyšší hladiny mazadel. Pokud není v aglomerované formě, její tokové charakteristiky nejsou optimální a samotná tedy není vhodná jako pomocná látka přímého lisování.

Firma Degussa Co. poskytuje práškovou celulosu pod názvem Elcema ve třech formách: práškové (P050, P100), vláknité (F150) nebo granulované (G250, G400). Dobře známá a nejvhodnější pro lisování je Elcema G250. Solka-Floc (od Brown Co.) je celulosový produkt se špatnou sypností i lisovatelností, čímž se jeho použití omezilo pouze na funkci rozvolňovačla.

2.3.3 SMĚSNÁ SUCHÁ POJIVA^{4, 18}

Snaha potlačit či zlepšit nevýhody přímo lisovatelných látek a naopak vyzvednout a upřednostnit jejich výhodné vlastnosti vedla k tvorbě směsí, které vznikly kombinací různých pomocných látek přímého lisování speciálními metodami. Směšování je tedy další cesta k zavedení nových látek na trh. Hlavním záměrem směšování je získat produkt s co nejlepším poměrem funkčnost/cena, tj. produkt s vysokou funkčností za nízkou cenu.

Směšování je významnou metodou, protože produkty jsou fyzikálně modifikovány speciálními procesy beze změny jejich chemické struktury. Stálé a homogenní distribuce pro složky je dosaženo jejich vložením do mikrogranulí. Segregace se zmenšuje adhezí účinných látek na pórovité částice.

Náhodné vložení složek do speciální mikrogranule minimalizuje jejich anizotropní chování. Deformace může nastat podél libovolného plochy a mnohočetné čisté plochy jsou tvořeny v průběhu lisovacího procesu. Použití směsných látek kombinuje výhody vlhké granulace s přímým lisováním. Použití směsné látky je vhodné, jestliže to má za následek zesílení funkčnosti nad obyčejným suchým smísením jednotlivých složek. Tento synergický efekt by měl zlepšit kvalitu tablet dostatečně ve všech aspektech – od tvrdosti k disoluci a/nebo pevnosti. Velmi důležité charakteristiky jsou pojivové a plnivové vlastnosti směsných látek, které musí být lepší než jejich fyzikální směsi výchozích materiálů. Cena je další faktor, který se bere v úvahu při volbě směsných produktů.

Větším omezením směsných produktů je to, že procento složek ve směsi je stanoveno a ve vyvíjející se nové formulaci pevný poměr složek nemusí být optimální. Směsným pomocným látkám chybí oficiální přijetí lékopisem. Z tohoto důvodu

kombinace plnivo-pojivo nebude akceptována farmaceutickým průmyslem do té doby, než se ukáží důležité výhody v pevnosti tablet ve srovnání s fyzikálními směsmi. Ačkoli sprayově krystalizovaná dextrosa-maltosa (Emdex) a lisovatelný cukr jsou směsné produkty, jsou obecně považovány za jednoduché složky a jsou oficiální v USP/NF.

Tabulka č.3 ukazuje směsné přímo lisovatelné látky. O vybraných směsných přímo lisovatelných látkách je pojednáno níže.

Tab.3: Příklady směsných přímo lisovatelné látek ⁴

Obchodní název	Složky	Výrobce
Cellactosa	Prášková celulóza, laktosa	Meggle, Německo
Microcelac 100	MCC, laktosa	Meggle, Německo
XyliTab	Xylitol, Na CMC	
Ludipress	Laktosa, PVP, Crospovidon	BASF, Německo
Starlac	Laktosa, kukuřičný škrob	Roquette, Francie
Pharmatose DCL 40	Bezvodá laktosa, Lactitol	D M V, Nizozemí
Avicel CE 15	MCC, guar	FMC, USA
Celocal	MCC, fosforečnan vápenatý	
Prosolv	MCC, koloidní oxid křemičitý	Penwest, USA
Di-pac	Sacharosa, dextrin	American Sugar, USA
Advantose FS 95	Fruktosa, škrob	SPI, Polyols, France
Barcroft CS	Uhličitan vápenatý, škrob	
Barcroft Premix St	Al ₂ (OH) ₃ , Mg ₂ (OH) ₃ a sorbitol	
Plasdone S-630 copovidone	Vinyl acetát a vinyl pyrrolidon	ISP, USA
Carbofarma GA10	Uhličitan vápenatý, arabská guma	Resinas Industriales S.A., Argentina
Carbofarma GM11	Uhličitan vápenatý, maltodextrin	

Ludipress^{4, 5, 18}

Je směsný produkt obsahující tři složky: plnivo, pojivo a rozvolňovadlo. Přesná koncentrace složek je uváděna následovně: 93,4 % α -laktosy monohydrátu, 3,2 % polyvinylpyrrolidonu (Kollidon 30) a 3,4 % krospovidonu (Kollidon CL). Vyrábí se potahováním částice laktosy polyvinylpyrrolidonem a krospovidonem. Ludipress má vynikající sypnost, protože materiál se skládá z kulovitých částic, které mají hladký povrch a jejich velikost se pohybuje od 10 do 600 μm . Má dobré vazebné vlastnosti a ačkoliv obsahuje rozvolňovadlo, je doba rozpadu delší, což je přičítáno přítomnosti polyvinylpyrrolidonu.

Pharmatosa DCL 40^{4, 18}

Je směsný produkt obsahující 95 % bezvodé β -laktosy a 5 % bezvodého laktitolu. Díky kulovitému tvaru částic a příznivé velikosti částic se vyznačuje dobrou sypností. Vazebné vlastnosti a vysoký diluční potenciál jsou u této směsi nejlepší ze všech ostatních známých komerčně dostupných produktů laktosy. Má velmi dobré tokové vlastnosti a při absorpci vody dochází k nárůstu vlhkosti směsi jen velmi málo.

StarLac⁴

Starlac je směsné pojivo obsahující laktosu monohydrát a kukuřičný škrob. Je vyroben metodou sprayového sušení. Výhodou Starlacu je dobrá sypnost závislá na procesu sprayového sušení, přijatelná destrukční síla díky obsahu laktosy a rychlá rozpadavost závislá na škrobu.

Prosolv SMCC^{4, 5}

Je směsný produkt složený z 98 % mikrokrytalické celulosy a 2 % oxidu křemičitého. Tato látka má výbornou sypnost a tablety jsou pevnější než z čisté mikrokrytalické celulosy. Vyrábí se ve dvou formách, lišících se velikostí částic, a to SMCC 50 a SMCC 90. Pro přímé lisování se používá především typ SMCC90.

Cel-O-Cal

Skládá se z 30 dílů mikrokrytalické celulosy a 70 dílů bezvodého síranu vápenatého, tvoří se sprayovým sušením. Jsou zde kombinovány lisovací a rozvolňovací vlastnosti mikrokrytalické celulosy s cenovými výhodami síranu

vápenatého. Produkt je významněji lisovatelný než fyzikální směs jeho složek a produkuje tablety s mnohem nižší drobitostí. Díky větší velikosti částic je méně náchylný k změkčujícímu efektu mazadel.

2.3.3.1 MICROCELAC 100^{14, 19}

Microcelac 100 je sprayově sušená směs obsahující 75 % α -laktosy monohydrátu a 25 % mikrokystalické celulosy. Objemové vlastnosti laktosy a pojivová kapacita mikrokystalické celulosy se podílí na lepší lisovatelnosti tablet. Microcelac 100 vykazuje lepší sypné vlastnosti ve srovnání s fyzikální směsí sprayově sušené laktosy a mikrokystalické celulosy, tj. lepší hmotnostní stejnoměrnost a větší tabletovací rychlost. Microcelac 100 poskytuje spolehlivé lisovací vlastnosti při různých rychlostech a zvýšený diluční potenciál pro účinné látky. Použití Microcelacu 100 v praxi je při výrobě malých tablet, formulací potahovaných tablet obsahujících minerály, formulací s vysokým obsahem účinných látek a při formulaci se špatně sypnými, mikronizovanými účinnými látkami.

Srovnávacím zhodnocením směsné laktosy s mikrokystalickou celulosou s jejich fyzikálními směsmi ve formulaci tablet s kyselinou listovou se ve své studii zabývali Michoel, Rombaut a Verhoye.¹⁴ V této práci, nové směsné plnivo-pojivo pro přímé lisování, Microcelac 100, bylo porovnáváno se třemi různými laktosami smísenými s mikrokystalickou celulosou. Cílem bylo zlepšení formulace tablet s kyselinou listovou. Další část studie byla zaměřena na interakce a chování léku. Výsledkem této studie bylo navržení složení tablety kyseliny listové (5 mg): kyselina listová (5 mg), Microcelac 100 (159,1 mg), Ac-di-Sol (10 mg) a stearyl fumarát sodný (0,9 mg). Microcelac 100 byl použit jako plnivo-pojivo, stearyl fumarát sodný jako mazadlo, Ac-di-Sol jako rozvolňovadlo. Závěrem lze říci, že výsledky této studie ukázaly, že směsné suché pojivo může zlepšit funkčnost obsažených látek. Microcelac 100 ukázal lepší sypné a pojivové vlastnosti. Dobrá přilnavost kyseliny listové k částicím Microcelacu 100 snížila demísení a segregaci. Vylepšené vlastnosti směsného materiálu jsou přisuzovány sprayovému sušení. Obsahová stejnoměrnost tablety formulované přímým lisováním se vyrovnává oficiálním požadavkům.

2.3.3.2 CELLACTOSA 80^{4, 18, 20-30}

Cellactosa je produkt vyráběný smísením a aglomerací 75% α -laktosy monohydrátu s 25% práškové celulosy. Je určena hlavně pro přímé lisování tablet, kombinuje plnivové a pojivové vlastnosti těchto dvou složek do jedné složky, za předpokladu lepší výroby tablet za nižší cenu. Pro příznivou velikost částic, pravidelný tvar částic a pravidelnou distribuci má vynikající sypné vlastnosti. Ve srovnání s fyzikální směsí 75% sprayově sušené laktosy a 25% práškové celulosy vykazuje Cellactosa lepší sypné vlastnosti. Tokové vlastnosti a lisovatelnost Cellactosy jsou lepší než samotná směs aglomerované laktosy (Tablettosy) s práškovou celulosou (Elcema P100) či mikrokrytalickou celulosou (Avicel PH102). Cellactosa má výbornou pojivovou kapacitu a poskytuje pevnější tablety s delší dobou rozpadu. Dobrá lisovatelnost je přisuzována působení fragmentované laktosy spojené s plastickou deformovatelností celulosy. Dobré rozvolňovací vlastnosti jsou zapříčiněny přítomností celulosových vláken v makroporezních částicích. Protože celulosa je kryta laktosou, vlhkostní sorpce je mnohem nižší než u samotné mikrokrytalické celulosy. V praxi se Cellactosa využívá při výrobě tablet z bylinných výtažků, žvýkacích tablet, tablet minerálních solí, potahovaných tablet a jader pro obalování.

Garr a Rubinstein²¹ studovali vlastnosti přímo lisovatelných směsí složených z 25% celulosy a 75% laktosy. Ve srovnávacím zhodnocení Cellactosy, α -laktosy monohydrátu a směsi 25% mikrokrytalické celulosy s 75% dihydrátu fosforečnanu vápenatého zjistili, že při lisovací rychlosti pod 330 mm/s průměrné namáhání na mezi trvalé deformace pro Cellactosu a laktosu roste s lisovací rychlostí, což ukazuje převahu plastické deformace nad fragmentací. Na rozdíl tablety vyrobené ze směsi mikrokrytalické celulosy/dihydrátu fosforečnanu vápenatého ukázaly nestabilitu průměrného namáhání na mezi trvalé deformace, doporučená přítomnost mikrokrytalické celulosy způsobuje plastickou deformaci jako dominantní mechanismus. Bylo také prokázáno, že pevnost tablet z Cellactosy se nezmenšuje s rostoucí lisovací rychlostí. Ve srovnávacím zhodnocení několika plniv-pojiv, lisovaných na vysokorychlostním rotačním lisu, vykazovala Cellactosa vynikající lisovací vlastnosti. Ze všech testovaných produktů tablety z Cellactosy ukázaly nejlepší předepisovanou kvalitu.

Fell a Newton²² zjistili, že pevnost v tahu tablet připravených ze směsí z různých forem laktosy by mohla být předpovězena ze znalosti pevnosti tablet v tahu připravených z čistých materiálů.

Ruiz a kol a Reimerdes^{23, 24} zjistili, že Cellactosa vykazuje lepší lisovatelnost ve srovnání s Ludipressem, Fast Flo laktosou, Tablettosou, Di-Pacem, a bezvodou laktosou. Belda a Mielck²⁵ zjistili, že zásluhou směšování Cellactosa vykazuje zvýšenou pevnost tablet ve srovnání s práškovými směsmi, z nichž každá obsahuje 25% w/w Avicelu PH-101 nebo Elcemy P-100 a 75% w/w Tablettosy nebo laktosy (100-Mesh).

Casalderrey a kol.²⁶ udali, že tablety z Cellactosy získané lisovacím tlakem, který značně eliminoval makropóry, měly lepší mechanické vlastnosti, ale mnohem horší rozpad než tablety ze směsí, které měly stejné složení, velikost částic a pravou hustotu. Autoři kromě toho uvedli, že pevnost v tahu a doba rozpadu tablet z Cellactosy se rychle snížila tak, jak se snížil lisovací tlak. Gohel a Jogani²⁷ připravili a zhodnotili směsné přímo lisovatelné látky obsahující laktosu a mikrokrystalickou celulosu používající jako pojivo škrob. Procento jemné frakce, Carrův index shluků stejně jako oděr a pevnost tablet v tahu byly ovlivněny poměrem laktosy k mikrokrystalické celuloze a obsahem škrobu v pojivovém roztoku. Produkt obsahující laktosu a mikrokrystalickou celulosu v poměru 9:1 a 1% škrobové pasty vykazoval vyhovující sypanost, lisovatelnost a oděr. Tablety diltiazemu hydrochloridu a acetaminofenu připravené použitím směsných látek vykazovaly uspokojivé tabletovací vlastnosti. Gohel a kol.²⁸ připravili a vyhodnotili směsné látky obsahující laktosu a mikrokrystalickou celulosu za použití 2³ plánovaného pokusu. Poměr laktosy a mikrokrystalické celulosy (75:25 a 85:15), typ pojiva (hydroxypropylmethylcellulosa nebo dextrin) a koncentrace pojiva (1 nebo 1,5%) byli studováni jako nezávislé proměnné. Výsledky odhalily, že poměr laktosa:mikrokrystalická celuloza 75:25 a dextrin jako pojivo jsou lepší než poměr 85:15 a hydroxypropylmethylcellulosa jako pojivo. Tabletovací vlastnosti vyvíjených látek byly zjišťovány na diltiazemu hydrochloridu jako modelovém léčivu. Gohel a Jogani²⁹ připravili směsný přímo lisovatelný produkt obsahující laktosu a mikrokrystalickou celulosu použitím tavící granulační techniky.

Armstrong, Roscheisen a Al-Aghbar³⁰ se ve své práci zabývali také Cellactosou. Připravili tablety, které obsahovaly stearan hořečnatý (1%) jako mazadlo, účinnými látkami byly kyselina askorbová a skupina práškových rostlinných drog (*Viscum album*,

Rhizoma curcuma, Extractum hippocastani), jako pojiva byla použita Cellactosa, mikrokrystalická celulóza a sprayově sušená laktosa. U výlisků zjišťovali hmotnostní stejnoměrnost tablet, vztah mezi působícím tlakem a pevností tablet v tahu. Cellactosa vykazovala menší snížení pevnosti než směs mikrokrystalické celulózy a sprayově sušené laktosy, a tedy by měla být citlivější na změny v lisovací rychlosti. Tyto změny by mohly být způsobeny změnou výkonnosti lisu nebo při změně z jednoho tlaku na jiný. Naměřená data potvrdila, že zmenšení lisovací síly je spojeno se zvýšením pórovitosti.

2.4 MAZADLA ³¹⁻³³

Mazadla (antiadhezivní látky) jsou pomocné látky, které snižují tření při lisování a tření mezi tabletou a stěnou matrice při vysouvání tablety a zabraňují lepení tablet na stěny matrice a plochy razidel. Mnohé z těchto látek zlepšují také tokové vlastnosti tabletoviny a ulehčují plnění matrice.

Ideální mazadlo snižuje tření v malé koncentraci, bez vedlejších účinků na formulaci tablet. Mělo by být chemicky inertní, bez zápachu, dostupné, levné, nemělo by reagovat s ostatními složkami lékové formy.

Mechanismy působení mazadel

Mazadla mohou působit dvojím mechanismem: hydromechanickým (kapalinovým) nebo stykovým (dotykovým) mazáním. Při kapalinovém mazání se dva povrchy pohybují, jako by byly oddělené vrstvou kapalného mazadla. Tak působí např. minerální oleje, které se však při výrobě tablet používají jen zřídka, protože i ve velmi jemné disperzi vytvářejí na povrchu tablet mastné skvrny. Při stykovém mazání vyplývá mazací účinek z přilnavosti polární části mazadla ke kovovému povrchu matrice a razidel, na kterém je jemná vrstvička hydrofilních kovových oxidů.

Účinnost mazadel

Je charakterizována tzv. *koeficientem tření* μ , který se počítá jako podíl 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 větší.

Volba mazadla

Lubrikační proces je výsledkem kombinací faktorů, které zahrnují lubrikační materiál, 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. U efervescentních tablet je však nutno použít hydrofilní mazadla, která jsou obvykle dražší a je třeba použít je ve vyšších koncentracích.

2.4.1 MAZADLA HYDROFOBŇÍ A HYDROFILNÍ

MAZADLA HYDROFOBŇÍ

a) estery mastných kyselin – stearyl fumarát sodný (Pruv), monostearát sodný (Sucrapen P), glycerylmonostearát, glycerol mono a distearát (Tegin 515), glyceryltristearát (Dynasan 118), glyceryltripalmitát (Dynasan 116), glyceryltrimyristát (Dynasan 114), glyceryltribehenát (Compritol 888), glycerylpalmito-stearát (Precitol), sorbitan monostearát.

b) soli mastných kyselin – stearan hořečnatý, vápenatý, hlinitý, zinečnatý, sodný, palmitan hořečnatý. Tato mazadla zajišťují mazání prostřednictvím povrchové 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.

c) mastné kyseliny, uhlovodíky, mastné alkoholy – kyselina stearová a palmitová, stearylalkohol, palmitylalkohol, tekutý parafin. Z této skupiny jsou nejúčinnější mastné kyseliny, přičemž jejich účinnost se zvyšuje s rostoucí délkou řetězce.

MAZADLA HYDROFILNÍ

Laurylsíran sodný a hořečnatý, polyethylenglykol, polyoxyethylenglykol, benzoan sodný, leucin, glycin, kyseliny adipové.

Polyethylenglykoly se používají do koncentrace 5%, látky jako benzoan sodný, leucin, glycin se používají v koncentraci 2-10%.

2.4.2 STEARYLFUMARÁT SODNÝ³⁴

Synonymum: Pruv[®]

Charakteristické vlastnosti:

Empirický vzorec: $C_{22}H_{39}NaO_4$

Strukturní vzorec: $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}\text{COOCHCHCOO}^- \text{Na}^+$

Molekulová hmotnost: 390,5

Hustota: 1,107 g/cm³

Sypná hustota: 0,2-0,35 g/cm³

Setřesná hustota: 0,3-0,5 g/cm³

Bod tání: 224-245 °C

Specifický povrch: 1,2-2 m²/g

Acidita/bazicitita: pH= 8,3 (pro 5% w/v vodný roztok při 90°C)

Rozpustnost: prakticky nerozpustný v acetonu, chloroformu, ethanolu,

lehce rozpustný v methanolu,

ve vodě rozpustný (1:20 000 při 25°C, 1:10 při 80°C, 1:5 při 90°C)

Inkompatibility: chlorhexidin acetát

Stearyl fumarát sodný je jemný, bílý prášek s aglomeráty kruhových částic. Je používán jako mazadlo při výrobě kapslí a tablet v koncentracích od 0,5 do 2,0% (w/w), ale je také využíván v potravinářství. Pruv je netoxický a nedráždivý. Vyrábí se reakcí stearylalkoholu s anhydridem kyseliny maleinové. Produkt této reakce je poté podroben isomerizaci a následnou tvorbou soli vzniká stearyl fumarát sodný. Stearyl fumarát sodný je dodáván v čisté formě, je méně hydrofobní než stearan hořečnatý.

Metabolické studie prováděné na krysách a psech ukazují, že asi 80% stearyl fumarátu sodného je absorbováno a 35% rychle metabolizováno. Absorbovaná frakce je hydrolyzována na stearylalkohol a kyselinu fumarovou. Stearylalkohol je dále oxidován na kyselinu stearovou. Stearyl fumarát sodný, který není absorbován, je vyloučen beze změny stolicí během 24 hodin. Stearylalkohol a kyselina stearová jsou součástí různých potravinářských produktů, zatímco kyselina fumarová je běžně obsažená v tělních tkáních.

Při pokojové teplotě je stearyl fumarát sodný stabilní 3 roky, pokud je uchováván v lahvi z jantarového skla s polyethylenovým šroubovacím uzávěrem. Větší objem může být uchováván v dobře uzavřené nádobě na chladném a suchém místě. Se stearyl fumarátem sodným se pracuje v dobře větraných prostorech, je doporučována ochrana očí.

2.4.3 VLIV MAZADEL NA VLASTNOSTI PŘÍMO LISOVANÝCH TABLET³⁵

Přítomnost mazadel v tabletovině významně ovlivňuje vlastnosti vylisovaných tablet. Zpravidla dochází ke snížení jejich pevnosti v důsledku ovlivnění mezičásticových vazeb. Vzhledem k tomu, že většina mazadel má hydrofobní charakter, dochází také k prodloužení doby rozpadu tablet a ke snížení stupně disoluce léčiva. Zmíněný nedostatek je možné kompenzovat buď přidavkem rozvolňovačla, nebo volbou takové koncentrace mazadla a kluzné látky, kdy je pozitivní i negativní vliv dané látky vyvážený. Nejlepší je využívat tyto látky v co nejmenších koncentracích, kdy je vliv na rozpad tablet velmi malý, případně použít jemnozrnný granulát.

Na výsledné vlastnosti tablet má vliv nejen typ použitého mazadla a jeho koncentrace, ale i doba mísení, typ mísícího zařízení, rychlost otáček a způsob přidání mazadla. U hydrofobních mazadel se s dobou mísení většinou snižuje pevnost tablet, prodlužuje se doba rozpadu a snižuje se stupeň disoluce. Hydrofilní látky mají na rozpad a disoluci malý nebo téměř žádný vliv, protože samy o sobě zlepšují penetraci vody do tablety.

Snížení pevnosti tablet souvisí s vytvářením lubrikačního filmu na částicích nosičové látky během mísení. Tento film interferuje s vazbami nosičové látky, pro které vytváří fyzikální bariéru. Vliv mazadla nezávisí jen na jeho koncentraci, ale i na době mísení, neboť prodlouženým mísením přechází více mazadla z volné frakce na povrchový film nosičové látky a dochází k dalšímu snížení pevnosti.

U plasticky deformovatelných plniv, jakým je např. mikrokrystalická celulóza, dochází k výraznému snížení pevnosti tablet vlivem zvyšující se koncentrace, ale i vlivem prodloužené doby mísení. U suchých pojiv, lisovaných mechanismem drcení částic (Emcompress), není pevnost ovlivněna ani mazadlem, ani dobou mísení.^{36, 37}

Formace lubrikačního filmu je ovlivněna:

a) Původem a vlastnostmi mazadla

Stearan hořečnatý, vápenatý a hlinitý mají na pokles pevnosti mnohem vyšší vliv než stearan sodný a kyselina stearová. Tento efekt souvisí s menší velikostí částic a tedy větším specifickým povrchem mazadel, která více zasahují do pevnosti.

Na rozdíl od stearanu, který vytváří monomolekulární vrstvu kolem částic substrátu, polytetrafluorethylen se koncentruje v intersticiálním prostoru, takže jeho vliv na mezičásticové síly (a tím i na pevnost tablet) je menší.

b) Původem a vlastnostmi nosičové látky

Již bylo zmíněno, že plniva ovlivnitelná přítomností mazadla jsou ta, která se liší 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.³⁸

Důležitým faktorem charakterizujícím plnivo je také jeho vlhkost. Například u Avicelu PH-102 se snižujícím se obsahem vlhkosti dochází k pomalejšímu snížení pevnosti, ovlivnění doby rozpadu a disoluce.³⁹

c) Přítomností dalších pomocných látek ve směsi

Tvorba lubrikačního filmu během mísení může být ovlivněna také přítomností třetí složky ve směsi. Např. přídavek koloidního oxidu křemičitého (Aerosil 200) zvyšuje pevnost tablet obsahujících stearan, ale neovlivňuje prodlouženou dobu rozpadu.⁴⁰ Podobné účinky má Aerosil a mastek.

d) Mísící dobou a intenzitou mísení

Obecně platí, že se zvyšující se dobou mísení pevnost tablet klesá – v časných fázích mísení prudce, později pomaleji. Pokles pevnosti tablet je spojen s poklesem koeficientu tření μ , tedy se zvětšením lubrikační účinnosti mazadla. Delší doba mísení má také za následek prodloužení doby rozpadu a disoluce. S růstem intenzity mísení dochází k prohlubování všech výše uvedených závislostí.^{41, 42}

e) Typem, velikostí a obsahem mísícího zařízení

Studiem vlivu objemu mísícího zařízení bylo zjištěno, že zvýšení velikosti mísícího zařízení a snížení velikosti dávky vede k lepšímu promísení a většímu snížení pevnosti tablet. Pro stejnou náplň byla zjištěna lineární závislost mezi limitní pevností tablet a logaritmem objemu mísiče.⁴³

3 CÍL PRÁCE

Cílem práce bylo studium pevnosti a doby rozpadu výlisků ze dvou směsných suchých pojiv Microcelacu 100 a Cellactosy 80 v závislosti na lisovací síle, dvojnásobné koncentraci stearylfumarátu sodného a 50% přídavku kyseliny askorbové. Cílem bylo také porovnání těchto suchých pojiv, lišících se typem obsažené celulosy.

4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

4.1 POUŽITÉ SUROVINY

MicroceLac®100 (Meggle GmbH, Wasserburg, SRN), č.šarže: 0221

- obsahuje 75% α -laktosy monohydrátu a 25% mikrokrystalické celulosy

Distribuce velikosti částic:

< 32 μm \leq 15%

< 160 μm 45-70%

< 250 μm \geq 90%

Obsah vody: 4,56%

Sypná hustota: 0,50 g/cm³

Setřesná hustota: 0,61 g/cm³

Cellactosa®80 (Meggle GmbH, Wasserburg, SRN), č.šarže: 0225

- obsahuje 75% α -laktosy monohydrátu a 25% práškové celulosy

Distribuce velikosti částic:

< 32 μm \leq 20%

< 160 μm 35-65%

< 250 μm \geq 80%

Obsah vody: 4,73%

Sypná hustota: 0,38 g/cm³

Setřesná hustota: 0,50 g/cm³

Pruv® (JRS GmbH+Co, Rosenberg, SRN), č.šarže: 31000303

-stearylfumarát sodný

Obsah vody: 2,9%

Acidum ascorbicum (Northeast General Pharmaceutical Factory, Čína), č.šarže:

03102416, kyselina askorbová

Vyhovuje požadavkům ČL 2002

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 g

Digitální váhy EK – 120 g

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 a tobolek Erweka ZT 301

Výrobce: Fy Erweka, SRN

Zařízení na stanovení doby rozpadu tablet dle požadavků ČL 2002.

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

Výrobce: Zwick GmbH and Co

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 práce byla rozdělena do 2 částí:

- A. Studium vlivu koncentrace stearyl fumarátu sodného na pevnost tablet a dobu rozpadu tablet připravených z Microcelacu 100 a Cellactosy 80,
- B. Studium vlivu koncentrace stearyl fumarátu sodného na pevnost tablet a dobu rozpadu tablet připravených z Microcelacu 100 a kyseliny askorbové (v poměru 1:1), Cellactosy 80 a kyseliny askorbové (v poměru 1:1).

4.3.1 PŘÍPRAVA TABLETOVIN

- A. Ke studiu vlivu stearyl fumarátu sodného na pevnost a dobu rozpadu tablet bylo použito 6 tabletovin. Z obou testovaných pojiv, tedy Microcelacu 100 a Cellactosy 80, byly připraveny tabletovací směsi s koncentracemi stearyl fumarátu sodného 0, 0,4 a 0,8 %. Látky byly míseny 5 minut při 17 ot/min v mísící krychli. Celkové množství každé směsi bylo 30 g.
- B. Ke studiu vlivu stearyl fumarátu sodného na pevnost a dobu rozpadu tablet v přítomnosti kyseliny askorbové byly použity 4 tabletoviny. Microcelac 100 a Cellactosa 80 s kyselinou askorbovou byly míseny v poměru 1:1 5 minut při 17 ot/min v mísící krychli, ke směsi byl přidán stearyl fumarát sodný v koncentraci 0,4 a 0,8% a směs byla mísená dalších 5 minut. Celkové množství každé směsi bylo opět 30 g.

Příprava tablet

- A. Z jednotlivých tabletovin byly připraveny lisováním na materiálovém testovacím stroji T1/FRO 50 TH.A1 K Zwick/Roell tablety válcovitého tvaru bez faset, o průměru 13 mm. Rychlost posunu horního lisovacího trnu byla 40 mm/min. Postup při lisování byl následující: do matrice byl zasunut dolní lisovací trn, který byl fixován zajišťovací částí. Následně byla do matrice kvantitavně přenesena tabletovina, mírně sklepána a volně zasunut horní lisovací trn. Takto naplněná matrice byla vložena mezi čelisti lisu. Lis byl zapnut a v okamžiku dosažení požadované lisovací síly vypnut. Poté byl okamžitě zapnut zpětný chod lisu, čelisti se od sebe oddálily a lisovací přípravek byl vyjmut z lisu. Po vyjmutí zajišťovací části byla tlakem na horní lisovací trn tableta z matrice vysunuta. Hmotnost jednotlivé tablety byla $0,5 \text{ g} \pm 0,001 \text{ g}$. Lisovací síly byly 6, 8 a 10 kN. Z každé směsi bylo od každé lisovací síly připraveno 16 tablet.

B. Tablety byly připraveny stejným způsobem jako v části A, měly stejnou hmotnost. Lisovací síly byly 6, 8 a 10 kN. Z každé směsi bylo od každé lisovací síly připraveno 16 tablet.

4.3.2 MĚŘENÍ DESTRUKČNÍ SÍLY A VÝPOČET PEVNOSTI TABLET V TAHU

Destrukční síla byla měřena nejdříve 24 hodin po slisování na Schleunigerově přístroji, který změřil nejprve rozměry tablet a následně destrukční sílu. Měření destrukční síly na Schleunigerově přístroji bylo provedeno tak, že se tableta umístila radiálně mezi čelisti přístroje a rozdrtila. V okamžiku destrukce tablety se přístroj automaticky zastavil a na jeho displeji byla odečtena příslušná hodnota destrukční síly v newtonech [N].

Vzorec pro výpočet pevnosti tablet v tahu je:

$$P = 2.F / (\pi.d.h) \quad (2)$$

kde P je pevnost tablety v tahu [MPa], F je destrukční síla [N], d je průměr tablety [mm], h je výška tablety [mm].¹⁰

Destrukční síla byla změřena vždy u 10 tablet od každého vzorku.

Výpočet hodnoty LSR

Základní studovanou vlastností tablet v této práci je jejich pevnost. Cílem této práce bylo porovnat a kvantifikovat vliv stearyl fumarátu sodného na pevnost výlisků ze studovaných typů celulos, a to z hlediska jeho množství v suchých pojivech. Hodnota, která umožňuje kvantifikovat citlivost nosičové látky na přídavek mazadla, je hodnota LSR („lubricant sensitivity ratio“), která byla vypočítána vždy z průměrných hodnot pevností tablet, a to v části A. Vzorec pro výpočet LSR je:

$$LSR = (CSu - CSI) / CSu \quad (3)$$

kde CSu je pevnost tablet bez přídavku mazadla a CSI pevnost tablet s mazadlem. Čím více se tato hodnota blíží hodnotě 1, tím více je suché pojivo citlivé na přídavek mazadla z hlediska snížení pojivové kapacity.³⁸

Do grafů byly také vyneseny hodnoty průměrných pevností tablet v tahu na lisovací síle.

4.3.3 MĚŘENÍ DOBY ROZPADU TABLET⁴⁴

Doba rozpadu byla měřena nejdříve za 24 hodin po slisování. Měření bylo provedeno na přístroji pro stanovení doby rozpadu tablet a tobolek Erweka ZT 301, který vyhovuje požadavkům na zkoušku rozpadavosti tablet a tobolek dle Českého lékopisu. Do každé ze šesti trubic se vložila jedna tableta. Závěsný košík se vložil do kádinky o objemu 1000 ml naplněné vodou vytemperovanou na teplotu 37 °C. Přístroj se uvedl do chodu, poté se kontroloval stav tablet. Tableta se pokládala za rozpadlou, jestliže na síťce nezůstal žádný zbytek, na stopkách byla odečtena doba rozpadu. Doba rozpadu byla změřena vždy u 6 tablet od každého vzorku.

Pro obě suchá pojiva s různou koncentrací stearylfulmarátu sodného byly vyneseny závislosti průměrných hodnot pevností tablet v tahu na lisovací síle a závislosti průměrných hodnot dob rozpadu tablet na lisovací síle. Pro směsi s kyselinou askorbovou (v poměru 1:1) byly vyneseny stejné závislosti. Dále byla vynesena závislost průměrných hodnot pevností tablet při lisovací síle 6 kN, zde byla použita data nejen naměřená v rámci mé práce, ale data pro stearan hořečnatý z jiné práce.⁴⁵ Vynesena byla i závislost LSR na lisovací síle.

Výpočty a grafické hodnocení výsledků bylo provedeno pomocí počítačových programů Excel a Qcexpert.

5 TABULKY A GRAFY

VYSVĚTLIVKY K TABULKÁM A GRAFŮM

d	průměr tablety [mm]
h	výška tablety [mm]
F	destrukční síla [N]
P	pevnost tablety v tahu [MPa]
P_x	aritmetický průměr pevností tablet v tahu [MPa]
s_P	výběrová směrodatná odchylka pevností tablet v tahu [MPa]
IS_P	interval spolehlivosti pevností tablet v tahu [MPa]
t	doba rozpadu tablet [s]
t_x	aritmetický průměr doby rozpadu tablet [s]
s_t	výběrová směrodatná odchylka doby rozpadu tablet [s]
IS_t	interval spolehlivosti doby rozpadu tablet [s]
LSR	hodnota "lubricant sensitivity ratio" citlivost pojiva na přídavek mazadla
s_{LSR}	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot (pro LSR)
ML	MicroceLac [®] 100
CL	Cellactosa [®] 80
AA	kyselina askorbová (Acidum ascorbicum)
Pruv [®]	stearylfumarát sodný
ST	stearan hořečnatý
MCC	mikrokrystalická celulóza

PŘEHLED TABULEK

Pevnost tablet v tahu v závislosti na koncentraci stearylfumarátu sodného (Pruv[®]) a lisovací síle

MicroceLac[®]100: Tab.1-9

Cellactosa[®]80: Tab.10-18

MicroceLac[®]100 a kyselina askorbová (v poměru 1:1): Tab.19-24

Cellactosa[®]80 a kyselina askorbová (v poměru 1:1): Tab.25-30

Základní statistické údaje pro pevnost tablet v tahu

MicroceLac[®]100: Tab.31

Cellactosa[®]80: Tab.32

MicroceLac[®]100 a kyselina askorbová (v poměru 1:1): Tab.33

Cellactosa[®]80 a kyselina askorbová (v poměru 1:1): Tab.34

Doba rozpadu tablet v závislosti na koncentraci stearylfumarátu sodného (Pruv[®]) a lisovací síle, základní statistické údaje pro dobu rozpadu tablet

MicroceLac[®]100: Tab.35-37

Cellactosa[®]80: Tab.38-40

MicroceLac[®]100 a kyselina askorbová (v poměru 1:1): Tab.41-42

Cellactosa[®]80 a kyselina askorbová (v poměru 1:1): Tab.43-44

Tab.1 Pevnost tablet v tahu - MicroceLac[®]100, 0,0%Pruv[®], lisovací síla 6 kN

<i>d</i> [mm]	<i>h</i> [mm]	<i>F</i> [N]	<i>P</i> [MPa]
13,00	3,47	58	0,8185
13,00	3,41	58	0,8329
13,00	3,43	60	0,8566
13,00	3,37	56	0,8138
13,00	3,46	58	0,8209
13,00	3,41	60	0,8617
13,00	3,42	62	0,8878
13,00	3,43	61	0,8709
13,00	3,42	62	0,8878
13,00	3,43	62	0,8852

Tab.2 Pevnost tablet v tahu - MicroceLac[®]100, 0,0%Pruv[®], lisovací síla 8 kN

<i>d</i> [mm]	<i>h</i> [mm]	<i>F</i> [N]	<i>P</i> [MPa]
13,00	3,37	87	1,2642
13,00	3,34	85	1,2463
13,00	3,30	90	1,3356
13,00	3,39	88	1,2712
13,00	3,29	92	1,3694
13,00	3,39	93	1,3434
13,00	3,38	86	1,2460
13,00	3,31	90	1,3315
13,00	3,30	89	1,3207
13,00	3,36	92	1,3409

Tab.3 Pevnost tablet v tahu - MicroceLac[®]100, 0,0%Pruv[®], lisovací síla 10 kN

<i>d</i> [mm]	<i>h</i> [mm]	<i>F</i> [N]	<i>P</i> [MPa]
13,00	3,26	107	1,6073
13,00	3,26	107	1,6073
13,00	3,26	102	1,5322
13,00	3,26	102	1,5322
13,00	3,23	99	1,5010
13,00	3,23	108	1,6374
13,00	3,22	113	1,7185
13,00	3,21	104	1,5866
13,00	3,25	107	1,6123
13,00	3,27	105	1,5725

Tab.4 Pevnost tablet v tahu - MicroceLac[®]100, 0,4%Pruv[®], lisovací síla 6 kN

<i>d</i> [mm]	<i>h</i> [mm]	<i>F</i> [N]	<i>P</i> [MPa]
13,00	3,57	59	0,8093
13,00	3,43	57	0,8138
13,00	3,45	56	0,7949
13,00	3,43	57	0,8138
13,00	3,44	59	0,8399
13,00	3,43	56	0,7995
13,00	3,43	55	0,7852
13,00	3,43	56	0,7995
13,00	3,45	55	0,7807
13,00	3,42	54	0,7732

Tab.5 Pevnost tablet v tahu - MicroceLac®100, 0,4%Pruv®, lisovací síla 8 kN

<i>d</i> [mm]	<i>h</i> [mm]	<i>F</i> [N]	<i>P</i> [MPa]
13,00	3,29	81	1,2057
13,00	3,27	83	1,2430
13,00	3,26	78	1,1717
13,00	3,26	80	1,2017
13,00	3,27	82	1,2280
13,00	3,26	80	1,2017
13,00	3,31	80	1,1836
13,00	3,25	82	1,2356
13,00	3,30	81	1,2020
13,00	3,28	80	1,1944

Tab.6 Pevnost tablet v tahu - MicroceLac®100, 0,4%Pruv®, lisovací síla 10 kN

<i>d</i> [mm]	<i>h</i> [mm]	<i>F</i> [N]	<i>P</i> [MPa]
13,00	3,17	101	1,5603
13,00	3,20	98	1,4997
13,00	3,16	101	1,5652
13,00	3,16	100	1,5497
13,00	3,19	100	1,5351
13,00	3,17	99	1,5294
13,00	3,18	101	1,5554
13,00	3,14	102	1,5908
13,00	3,20	98	1,4997
13,00	3,15	99	1,5391

Tab.7 Pevnost tablet v tahu - MicroceLac®100, 0,8%Pruv®, lisovací síla 6 kN

<i>d</i> [mm]	<i>h</i> [mm]	<i>F</i> [N]	<i>P</i> [MPa]
13,00	3,44	55	0,7830
13,00	3,44	53	0,7545
13,00	3,45	55	0,7807
13,00	3,43	53	0,7567
13,00	3,44	56	0,7972
13,00	3,45	55	0,7807
13,00	3,41	57	0,8186
13,00	3,35	55	0,8040
13,00	3,40	56	0,8066
13,00	3,41	53	0,7611

Tab.8 Pevnost tablet v tahu - MicroceLac®100, 0,8%Pruv®, lisovací síla 8 kN

<i>d</i> [mm]	<i>h</i> [mm]	<i>F</i> [N]	<i>P</i> [MPa]
13,00	3,29	77	1,1461
13,00	3,25	72	1,0849
13,00	3,24	73	1,1034
13,00	3,26	79	1,1867
13,00	3,23	72	1,0916
13,00	3,27	78	1,1681
13,00	3,25	76	1,1452
13,00	3,25	76	1,1452
13,00	3,26	74	1,1116
13,00	3,26	77	1,1567

Tab.9 Pevnost tablet v tahu - MicroceLac®100, 0,8%Pruv®, lisovací síla 10 kN

<i>d</i> [mm]	<i>h</i> [mm]	<i>F</i> [N]	<i>P</i> [MPa]
13,00	3,20	96	1,4691
13,00	3,22	96	1,4600
13,00	3,17	98	1,5139
13,00	3,21	97	1,4798
13,00	3,22	96	1,4600
13,00	3,15	98	1,5235
13,00	3,20	98	1,4997
13,00	3,19	98	1,5044
13,00	3,18	95	1,4630
13,00	3,20	98	1,4997

Tab.10 Pevnost tablet v tahu - Cellactosa®80, 0,0%Pruv®, lisovací síla 6 kN

<i>d</i> [mm]	<i>h</i> [mm]	<i>F</i> [N]	<i>P</i> [MPa]
13,00	3,49	51	0,7156
13,00	3,57	50	0,6859
13,00	3,52	52	0,7234
13,00	3,5	47	0,6576
13,00	3,51	49	0,6836
13,00	3,53	50	0,6936
13,00	3,53	50	0,6936
13,00	3,55	48	0,6621
13,00	3,52	49	0,6817
13,00	3,48	47	0,6614

Tab.11 Pevnost tablet v tahu - Cellactosa[®]80, 0,0%Pruv[®], lisovací síla 8 kN

<i>d</i> [mm]	<i>h</i> [mm]	<i>F</i> [N]	<i>P</i> [MPa]
13,00	3,43	75	1,0708
13,00	3,34	71	1,0410
13,00	3,42	74	1,0596
13,00	3,43	74	1,0565
13,00	3,37	72	1,0463
13,00	3,44	74	1,0534
13,00	3,40	74	1,0658
13,00	3,36	76	1,1077
13,00	3,36	73	1,0639
13,00	3,35	73	1,0671

Tab.12 Pevnost tablet v tahu - Cellactosa[®]80, 0,0%Pruv[®], lisovací síla 10 kN

<i>d</i> [mm]	<i>h</i> [mm]	<i>F</i> [N]	<i>P</i> [MPa]
13,00	3,33	79	1,1618
13,00	3,33	75	1,1029
13,00	3,36	84	1,2243
13,00	3,30	84	1,2465
13,00	3,32	87	1,2833
13,00	3,30	84	1,2465
13,00	3,27	88	1,3179
13,00	3,26	90	1,3520
13,00	3,28	84	1,2541
13,00	3,29	85	1,2652

Tab.13 Pevnost tablet v tahu - Cellactosa[®]80, 0,4%Pruv[®], lisovací síla 6 kN

<i>d</i> [mm]	<i>h</i> [mm]	<i>F</i> [N]	<i>P</i> [MPa]
13,00	3,53	47	0,6520
13,00	3,52	43	0,5982
13,00	3,50	48	0,6716
13,00	3,49	42	0,5893
13,00	3,53	46	0,6381
13,00	3,50	44	0,6156
13,00	3,54	43	0,5948
13,00	3,50	42	0,5876
13,00	3,52	44	0,6121
13,00	3,52	44	0,6121

Tab.14 Pevnost tablet v tahu - Cellactosa[®]80, 0,4%Pruv[®], lisovací síla 8 kN

<i>d</i> [mm]	<i>h</i> [mm]	<i>F</i> [N]	<i>P</i> [MPa]
13,00	3,31	64	0,9469
13,00	3,36	67	0,9765
13,00	3,32	67	0,9883
13,00	3,32	64	0,944
13,00	3,32	66	0,9735
13,00	3,33	66	0,9706
13,00	3,33	69	1,0147
13,00	3,38	66	0,9562
13,00	3,34	64	0,9384
13,00	3,31	69	1,0208

Tab.15 Pevnost tablet v tahu - Cellactosa®80, 0,4%Pruv®, lisovací síla 10 kN

<i>d</i> [mm]	<i>h</i> [mm]	<i>F</i> [N]	<i>P</i> [MPa]
13,00	3,24	93	1,4056
13,00	3,24	92	1,3905
13,00	3,26	90	1,3520
13,00	3,2	94	1,4385
13,00	3,23	89	1,3493
13,00	3,23	91	1,3797
13,00	3,2	94	1,4385
13,00	3,21	93	1,4188
13,00	3,21	90	1,3730
13,00	3,22	91	1,3840

Tab.16 Pevnost tablet v tahu - Cellactosa®80, 0,8%Pruv®, lisovací síla 6 kN

<i>d</i> [mm]	<i>h</i> [mm]	<i>F</i> [N]	<i>P</i> [MPa]
13,00	3,48	43	0,6051
13,00	3,49	41	0,5753
13,00	3,50	39	0,5457
13,00	3,50	40	0,5597
13,00	3,51	40	0,5581
13,00	3,50	39	0,5457
13,00	3,50	39	0,5457
13,00	3,48	40	0,5629
13,00	3,49	41	0,5753
13,00	3,51	40	0,5581

Tab.17 Pevnost tablet v tahu - Cellactosa[®]80, 0,8%Pruv[®], lisovací síla 8 kN

<i>d</i> [mm]	<i>h</i> [mm]	<i>F</i> [N]	<i>P</i> [MPa]
13,00	3,29	60	0,8931
13,00	3,31	64	0,9469
13,00	3,30	63	0,9349
13,00	3,34	62	0,9090
13,00	3,32	64	0,9440
13,00	3,31	61	0,9025
13,00	3,32	62	0,9145
13,00	3,33	65	0,9559
13,00	3,28	64	0,9555
13,00	3,31	65	0,9617

Tab.18 Pevnost tablet v tahu - Cellactosa[®]80, 0,8%Pruv[®], lisovací síla 10 kN

<i>d</i> [mm]	<i>h</i> [mm]	<i>F</i> [N]	<i>P</i> [MPa]
13,00	3,18	82	1,2628
13,00	3,22	88	1,3383
13,00	3,18	84	1,2936
13,00	3,20	84	1,2855
13,00	3,21	86	1,3120
13,00	3,21	81	1,2357
13,00	3,20	87	1,3314
13,00	3,21	88	1,3425
13,00	3,22	86	1,3079
13,00	3,19	87	1,3356

**Tab.19 Pevnost tablet v tahu - MicroceLac®100 a kyselina askorbová 1:1
0,4%Pruv®, lisovací síla 6 kN**

<i>d</i> [mm]	<i>H</i> [mm]	<i>F</i> [N]	<i>P</i> [MPa]
13,00	3,02	15	0,2432
13,00	3,04	14	0,2255
13,00	3,02	15	0,2432
13,00	3,04	15	0,2416
13,00	3,03	15	0,2424
13,00	3,04	15	0,2416
13,00	3,01	14	0,2278
13,00	3,02	14	0,2270
13,00	3,02	13	0,2108
13,00	3,02	13	0,2108

**Tab.20 Pevnost tablet v tahu - MicroceLac®100 a kyselina askorbová 1:1
0,4%Pruv®, lisovací síla 8 kN**

<i>d</i> [mm]	<i>h</i> [mm]	<i>F</i> [N]	<i>P</i> [MPa]
13,00	2,90	20	0,3377
13,00	2,95	21	0,3486
13,00	2,94	24	0,3998
13,00	2,92	20	0,3354
13,00	2,91	21	0,3534
13,00	2,94	24	0,3998
13,00	2,90	22	0,3715
13,00	2,92	21	0,3522
13,00	2,90	20	0,3377
13,00	2,92	22	0,3690

**Tab.21 Pevnost tablet v tahu - MicroceLac®100 a kyselina askorbová 1:1
0,4%Pruv®, lisovací síla 10 kN**

<i>d</i> [mm]	<i>h</i> [mm]	<i>F</i> [N]	<i>P</i> [MPa]
13,00	2,84	28	0,4828
13,00	2,83	28	0,4845
13,00	2,82	27	0,4689
13,00	2,85	26	0,4468
13,00	2,83	26	0,4499
13,00	2,85	28	0,4811
13,00	2,84	30	0,5173
13,00	2,83	29	0,5018
13,00	2,85	28	0,4811
13,00	2,84	29	0,5001

**Tab.22 Pevnost tablet v tahu - MicroceLac®100 a kyselina askorbová 1:1
0,8%Pruv®, lisovací síla 6 kN**

<i>d</i> [mm]	<i>h</i> [mm]	<i>F</i> [N]	<i>P</i> [MPa]
13,00	3,01	13	0,2115
13,00	3,04	12	0,1933
13,00	3,02	11	0,1784
13,00	3,01	11	0,1790
13,00	3,03	12	0,1939
13,00	3,01	12	0,1952
13,00	3,00	12	0,1959
13,00	3,00	12	0,1959
13,00	3,00	12	0,1959
13,00	3,01	11	0,1790

**Tab.23 Pevnost tablet v tahu - MicroceLac®100 a kyselina askorbová 1:1
0,8%Pruv®, lisovací síla 8 kN**

<i>d</i> [mm]	<i>h</i> [mm]	<i>F</i> [N]	<i>P</i> [MPa]
13,00	2,90	16	0,2702
13,00	2,91	18	0,3029
13,00	2,91	16	0,2693
13,00	2,90	17	0,2871
13,00	2,92	17	0,2851
13,00	2,90	17	0,2871
13,00	2,90	16	0,2702
13,00	2,92	16	0,2683
13,00	2,93	18	0,3008
13,00	2,90	17	0,2871

**Tab.24 Pevnost tablet v tahu - MicroceLac®100 a kyselina askorbová 1:1
0,8%Pruv®, lisovací síla 10 kN**

<i>d</i> [mm]	<i>h</i> [mm]	<i>F</i> [N]	<i>P</i> [MPa]
13,00	2,82	26	0,4515
13,00	2,83	25	0,4326
13,00	2,82	22	0,3820
13,00	2,82	23	0,3994
13,00	2,84	24	0,4138
13,00	2,83	25	0,4326
13,00	2,82	22	0,3820
13,00	2,82	24	0,4168
13,00	2,81	24	0,4183
13,00	2,83	23	0,3980

**Tab.25 Pevnost tablet v tahu - Cellactosa[®]80 a kyselina askorbová 1:1
0,4%Pruv[®], lisovací síla 6 kN**

<i>d</i> [mm]	<i>h</i> [mm]	<i>F</i> [N]	<i>P</i> [MPa]
13,00	3,08	10	0,159
13,00	3,07	10	0,1595
13,00	3,05	9	0,1445
13,00	3,09	12	0,1902
13,00	3,09	12	0,1902
13,00	3,09	13	0,2060
13,00	3,09	11	0,1743
13,00	3,09	11	0,1743
13,00	3,07	11	0,1755
13,00	3,09	11	0,1743

**Tab.26 Pevnost tablet v tahu - Cellactosa[®]80 a kyselina askorbová 1:1
0,4%Pruv[®], lisovací síla 8 kN**

<i>d</i> [mm]	<i>h</i> [mm]	<i>F</i> [N]	<i>P</i> [MPa]
13,00	2,91	16	0,2693
13,00	2,94	17	0,2832
13,00	2,92	15	0,2516
13,00	2,94	17	0,2832
13,00	2,96	17	0,2813
13,00	2,94	16	0,2665
13,00	2,90	15	0,2533
13,00	2,93	15	0,2507
13,00	2,90	15	0,2533
13,00	2,96	17	0,2813

**Tab.27 Pevnost tablet v tahu - Cellactosa[®]80 a kyselina askorbová 1:1
0,4%Pruv[®], lisovací síla 10 kN**

<i>d</i> [mm]	<i>h</i> [mm]	<i>F</i> [N]	<i>P</i> [MPa]
13,00	2,85	27	0,4639
13,00	2,85	23	0,3952
13,00	2,89	26	0,4406
13,00	2,87	24	0,4095
13,00	2,87	23	0,3924
13,00	2,89	24	0,4067
13,00	2,89	26	0,4406
13,00	2,86	27	0,4623
13,00	2,89	25	0,4236
13,00	2,89	24	0,4067

**Tab.28 Pevnost tablet v tahu - Cellactosa[®]80 a kyselina askorbová 1:1
0,8%Pruv[®], lisovací síla 6 kN**

<i>d</i> [mm]	<i>h</i> [mm]	<i>F</i> [N]	<i>P</i> [MPa]
13,00	3,06	9	0,1440
13,00	3,09	9	0,1426
13,00	3,07	8	0,1276
13,00	3,08	8	0,1272
13,00	3,08	9	0,1431
13,00	3,03	8	0,1293
13,00	3,06	7	0,1120
13,00	3,08	8	0,1272
13,00	3,07	8	0,1276
13,00	3,09	8	0,1268

**Tab.29 Pevnost tablet v tahu - Cellactosa®80 a kyselina askorbová 1:1
0,8%Pruv®, lisovací síla 8 kN**

<i>d</i> [mm]	<i>h</i> [mm]	<i>F</i> [N]	<i>P</i> [MPa]
13,00	2,98	15	0,2465
13,00	2,95	12	0,1992
13,00	2,95	12	0,1992
13,00	2,97	14	0,2308
13,00	2,97	14	0,2308
13,00	3,00	14	0,2285
13,00	2,99	12	0,1965
13,00	2,96	12	0,1985
13,00	2,95	13	0,2158
13,00	2,95	12	0,1992

**Tab.30 Pevnost tablet v tahu - Cellactosa®80 a kyselina askorbová 1:1
0,8%Pruv®, lisovací síla 10 kN**

<i>d</i> [mm]	<i>h</i> [mm]	<i>F</i> [N]	<i>P</i> [MPa]
13,00	2,89	18	0,3050
13,00	2,87	20	0,3413
13,00	2,92	18	0,3019
13,00	2,9	17	0,2871
13,00	2,92	18	0,3019
13,00	2,88	18	0,3061
13,00	2,90	20	0,3377
13,00	2,87	17	0,2901
13,00	2,92	19	0,3186
13,00	2,92	19	0,3186

Tab.31 Základní statistické údaje pro pevnost tablet v tahu, hodnoty LSR - MicroceLac®100

<i>Koncentrace Pruv® [%]</i>	<i>Lisovací síla [kN]</i>	P_x [MPa]	s_P [MPa]	IS_P [MPa]	<i>LSR</i>	s_{LSR}
0,0	6	0,8536	0,0299	0,0214	--	--
	8	1,2969	0,0450	0,0322	--	--
	10	1,5786	0,0617	0,0441	--	--
0,4	6	0,8010	0,0194	0,0139	0,0616	0,0400
	8	1,2067	0,0226	0,0242	0,0696	0,0367
	10	1,5424	0,0285	0,0204	0,0229	0,0422
0,8	6	0,7843	0,0222	0,0159	0,0812	0,0414
	8	1,1340	0,0342	0,0244	0,1256	0,0402
	10	1,4773	0,0238	0,0170	0,0642	0,0396

Tab.32 Základní statistické údaje pro pevnost tablet v tahu, hodnoty LSR - Cellactosa®80

<i>Koncentrace Pruv® [%]</i>	<i>Lisovací síla [kN]</i>	P_x [MPa]	s_P [MPa]	IS_P [MPa]	<i>LSR</i>	s_{LSR}
0,0	6	0,6859	0,0221	0,0159	--	--
	8	1,0551	0,0181	0,0129	--	--
	10	1,2359	0,0711	0,0509	--	--
0,4	6	0,6171	0,0282	0,0202	0,1003	0,0503
	8	0,9730	0,0284	0,0203	0,0778	0,0312
	10	1,3930	0,0320	0,0229	-0,1271	0,0698
0,8	6	0,5632	0,0184	0,0131	0,1789	0,0377
	8	0,9318	0,0249	0,0178	0,1169	0,0280
	10	1,3045	0,0354	0,0254	-0,0555	0,0671

**Tab.33 Základní statistické údaje pro pevnost tablet v tahu
MicroceLac®100 a kyselina askorbová 1:1**

<i>Koncentrace Pruv® [%]</i>	<i>Lisovací síla [kN]</i>	<i>P_x [MPa]</i>	<i>s_p [MPa]</i>	<i>IS_p [MPa]</i>
0,4	6	0,2314	0,0130	0,0093
	8	0,3605	0,0241	0,0172
	10	0,4814	0,0221	0,0159
0,8	6	0,1918	0,0103	0,0180
	8	0,2828	0,0129	0,0092
	10	0,4127	0,0227	0,0162

**Tab.34 Základní statistické údaje pro pevnost tablet v tahu
Cellactosa®80 a kyselina askorbová 1:1**

<i>Koncentrace Pruv® [%]</i>	<i>Lisovací síla [kN]</i>	<i>P_x [MPa]</i>	<i>s_p [MPa]</i>	<i>IS_p [MPa]</i>
0,4	6	0,1748	0,0178	0,0127
	8	0,2674	0,0142	0,0101
	10	0,4242	0,0263	0,0188
0,8	6	0,1307	0,0099	0,0071
	8	0,2145	0,0184	0,0131
	10	0,3108	0,0182	0,0130

Tab.35 Doba rozpadu tablet, základní statistické údaje - MicroceLac®100, 0,0%Pruv®

	<i>Lisovací síla [kN]</i>		
	6	8	10
<i>t</i> [s]	10	19	16
	12	20	19
	11	17	18
	10	17	19
	11	14	15
	10	18	19
<i>t_x</i> [s]	10,67	17,50	17,67
<i>s_t</i> [s]	0,82	2,07	1,75
<i>IS_t</i> [s]	0,86	2,18	1,84

Tab.36 Doba rozpadu tablet, základní statistické údaje - MicroceLac®100, 0,4%Pruv®

	<i>Lisovací síla [kN]</i>		
	6	8	10
<i>t</i> [s]	19	16	21
	19	16	20
	19	17	21
	17	20	20
	17	20	21
	17	18	19
<i>t_x</i> [s]	18,00	17,83	20,33
<i>s_t</i> [s]	1,10	1,83	0,82
<i>IS_t</i> [s]	1,15	1,93	0,86

Tab.37 Doba rozpadu tablet, základní statistické údaje - MicroceLac®100, 0,8%Pruv®

	<i>Lisovací síla [kN]</i>		
	6	8	10
<i>t</i> [s]	17	22	30
	18	23	31
	16	20	29
	18	21	30
	16	23	29
	18	22	30
<i>t_x</i> [s]	17,17	21,83	29,83
<i>s_t</i> [s]	0,98	1,17	0,75
<i>IS_t</i> [s]	1,03	1,23	0,79

Tab.38 Doba rozpadu tablet, základní statistické údaje - Cellactosa®80, 0,0%Pruv®

	<i>Lisovací síla [kN]</i>		
	6	8	10
<i>t</i> [s]	20	22	32
	21	22	40
	23	20	30
	24	21	39
	20	19	39
	24	20	34
<i>t_x</i> [s]	22,00	20,67	35,67
<i>s_t</i> [s]	1,90	1,21	4,23
<i>IS_t</i> [s]	1,99	1,27	4,44

**Tab.39 Doba rozpadu tablet, základní statistické údaje - Cellactosa®80,
0,4%Pruv®**

	<i>Lisovací síla [kN]</i>		
	6	8	10
<i>t</i> [s]	17	27	44
	19	28	46
	20	29	48
	18	30	49
	17	29	50
	19	32	46
<i>t_x</i> [s]	18,33	29,17	47,17
<i>s_t</i> [s]	1,21	1,72	2,23
<i>IS_t</i> [s]	1,27	1,80	2,34

**Tab.40 Doba rozpadu tablet, základní statistické údaje - Cellactosa®80,
0,8%Pruv®**

	<i>Lisovací síla [kN]</i>		
	6	8	10
<i>t</i> [s]	20	33	69
	22	35	70
	21	36	68
	22	34	64
	22	38	66
	23	36	68
<i>t_x</i> [s]	21,67	35,33	67,50
<i>s_t</i> [s]	1,03	1,75	2,17
<i>IS_t</i> [s]	1,08	1,84	2,28

**Tab.41 Doba rozpadu tablet, základní statistické údaje
MicroceLac®100 a kyselina askorbová 1:1, 0,4%Pruv®**

	<i>Lisovací síla [kN]</i>		
	6	8	10
<i>t</i> [s]	9	8	8
	10	9	9
	9	8	9
	10	9	9
	9	9	9
	9	9	9
<i>t_x</i> [s]	9,33	8,67	8,83
<i>s_t</i> [s]	0,52	0,52	0,41
<i>IS_t</i> [s]	0,55	0,54	0,43

**Tab.42 Doba rozpadu tablet, základní statistické údaje
MicroceLac®100 a kyselina askorbová 1:1, 0,8%Pruv®**

	<i>Lisovací síla [kN]</i>		
	6	8	10
<i>t</i> [s]	10	9	9
	11	10	10
	10	10	10
	11	10	9
	10	9	10
	10	10	10
<i>t_x</i> [s]	10,33	9,67	9,67
<i>s_t</i> [s]	0,52	0,52	0,52
<i>IS_t</i> [s]	0,55	0,54	0,54

Tab.43 Doba rozpadu tablet, základní statistické údaje
Cellactosa®80 a kyselina askorbová 1:1, 0,4%Pruv®

	<i>Lisovací síla [kN]</i>		
	6	8	10
<i>t</i> [s]	8	8	8
	9	9	8
	8	8	8
	8	8	8
	7	9	9
	8	9	8
<i>t_x</i> [s]	8,00	8,50	8,17
<i>s_t</i> [s]	0,63	0,55	0,41
<i>IS_t</i> [s]	0,66	0,57	0,43

Tab.44 Doba rozpadu tablet, základní statistické údaje
Cellactosa®80 a kyselina askorbová 1:1, 0,8%Pruv®

	<i>Lisovací síla [kN]</i>		
	6	8	10
<i>t</i> [s]	9	10	9
	9	9	10
	9	9	9
	10	9	10
	9	10	10
	10	9	10
<i>t_x</i> [s]	9,33	9,33	9,67
<i>s_t</i> [s]	0,52	0,52	0,52
<i>IS_t</i> [s]	0,55	0,55	0,54

PŘEHLED GRAFŮ

Graf 1: Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle – ML+0,0% PRUV, ML+0,4% PRUV, ML+0,8% PRUV, CL+0,0% PRUV, CL+0,4% PRUV, CL+0,8% PRUV

Graf 2: Závislost doby rozpadu tablet na lisovací síle – ML+0,0% PRUV, ML+0,4% PRUV, ML+0,8% PRUV, CL+0,0% PRUV, CL+0,4% PRUV, CL+0,8% PRUV

Graf 3: Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle – ML+50% AA+0,4% PRUV, ML+50% AA+0,8% PRUV, CL+50% AA+0,4% PRUV, CL+50% AA+0,8% PRUV

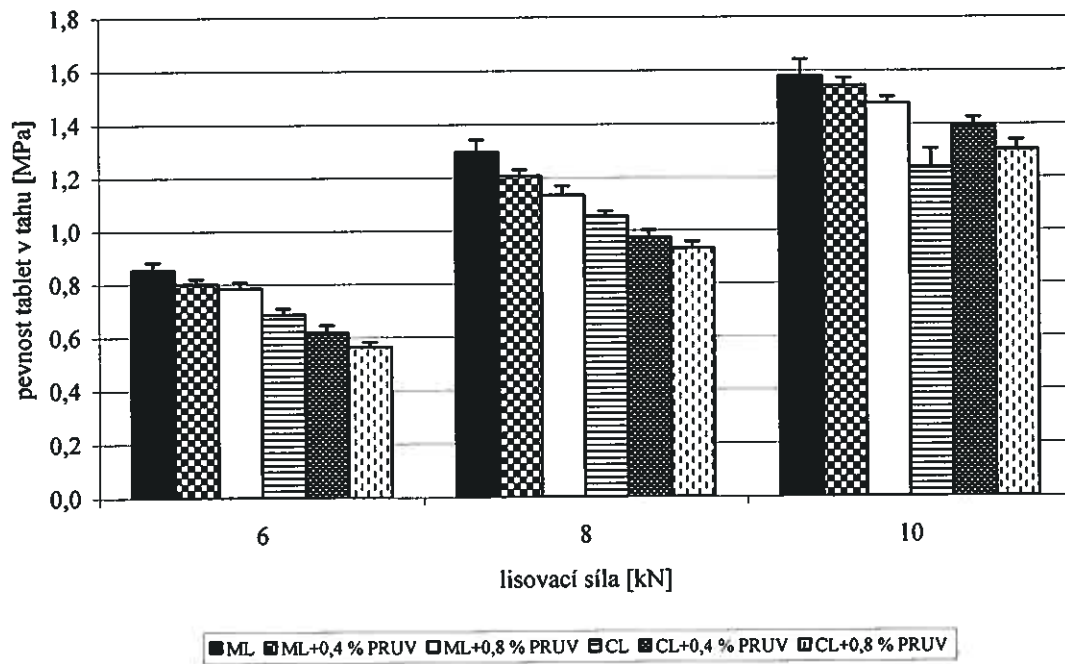
Graf 4: Závislost doby rozpadu tablet na lisovací síle – ML+50% AA+0,4% PRUV, ML+50% AA+0,8% PRUV, CL+50% AA+0,4% PRUV, CL+50% AA+0,8% PRUV

Graf 5: Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle – ML+0,0% PRUV, ML+0,4% PRUV, ML+0,8% PRUV, ML+0,4% ST, ML+0,8% ST, CL+0,0% PRUV, CL+0,4% PRUV, CL+0,8% PRUV, CL+0,4% ST, CL+0,8% ST

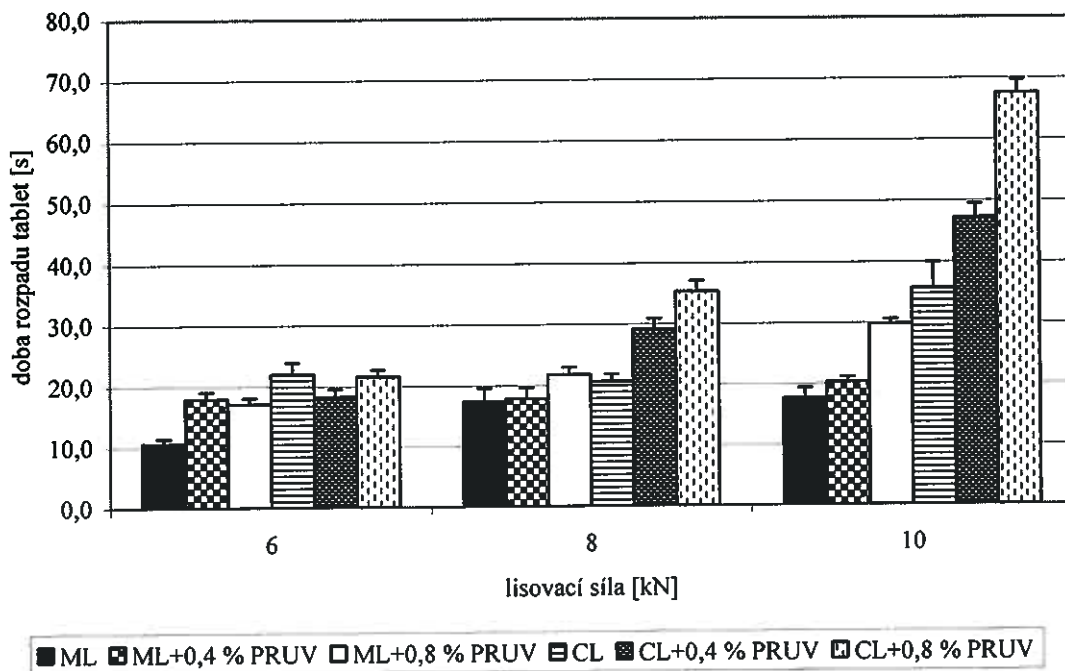
Graf 6: Závislost LSR na lisovací síle - ML+0,4% PRUV, ML+0,8% PRUV, CL+0,4% PRUV, CL+0,8% PRUV

V grafech jsou vyznačeny směrodatné odchylky.

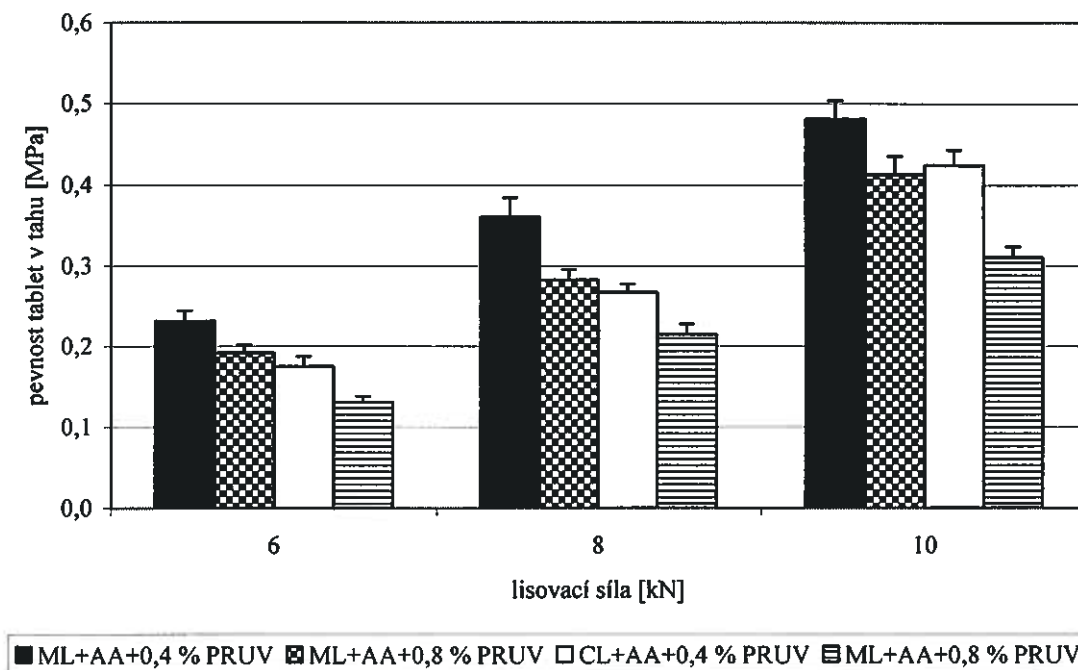
**Graf 1: Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle
Microcelac 100 a Cellactosa 80**



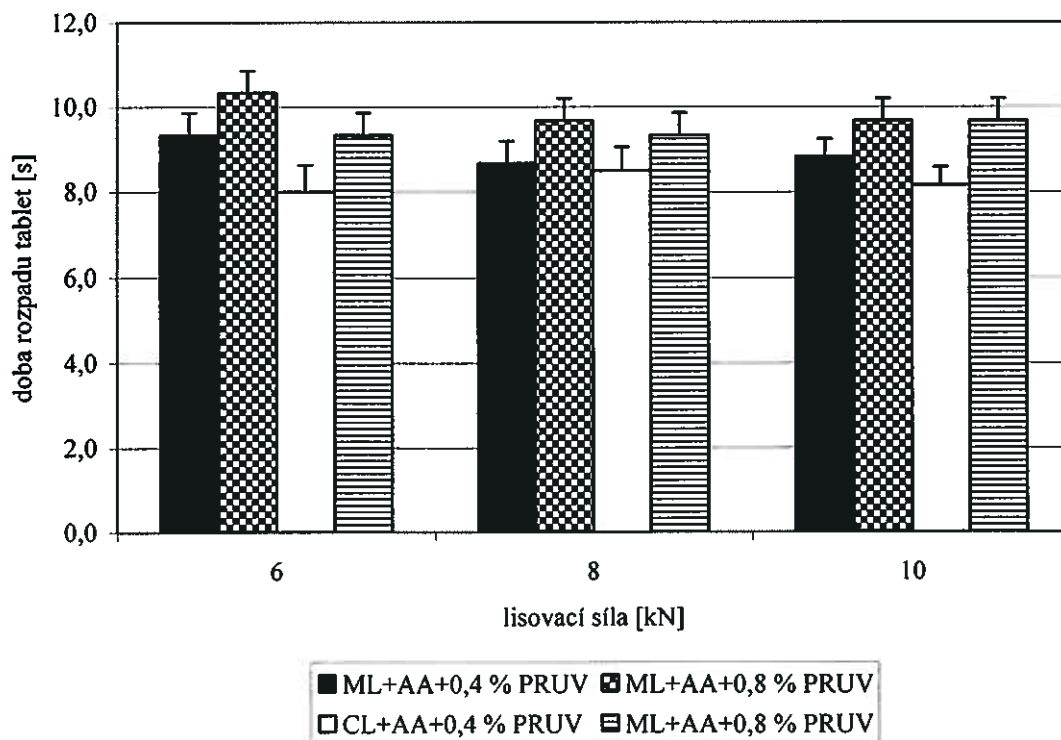
**Graf 2: Závislost doby rozpadu tablet na lisovací síle
Microcelac 100 a Cellactosa 80**



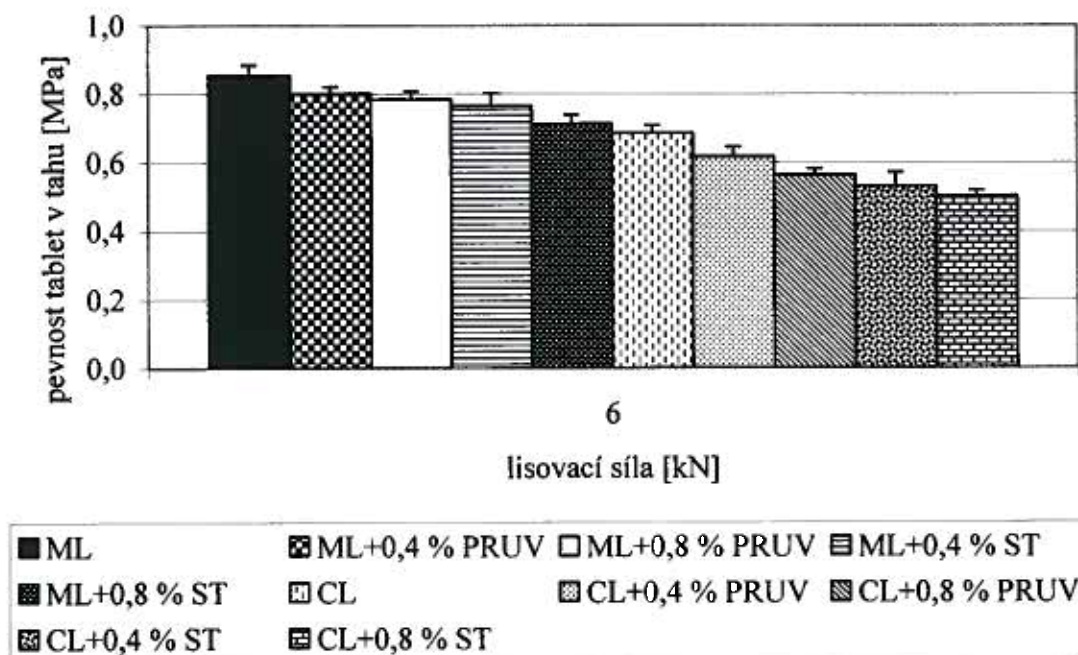
**Graf 3: Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle
Microcelac 100 a Cellactosa 80 s 50% kyseliny askorbové**



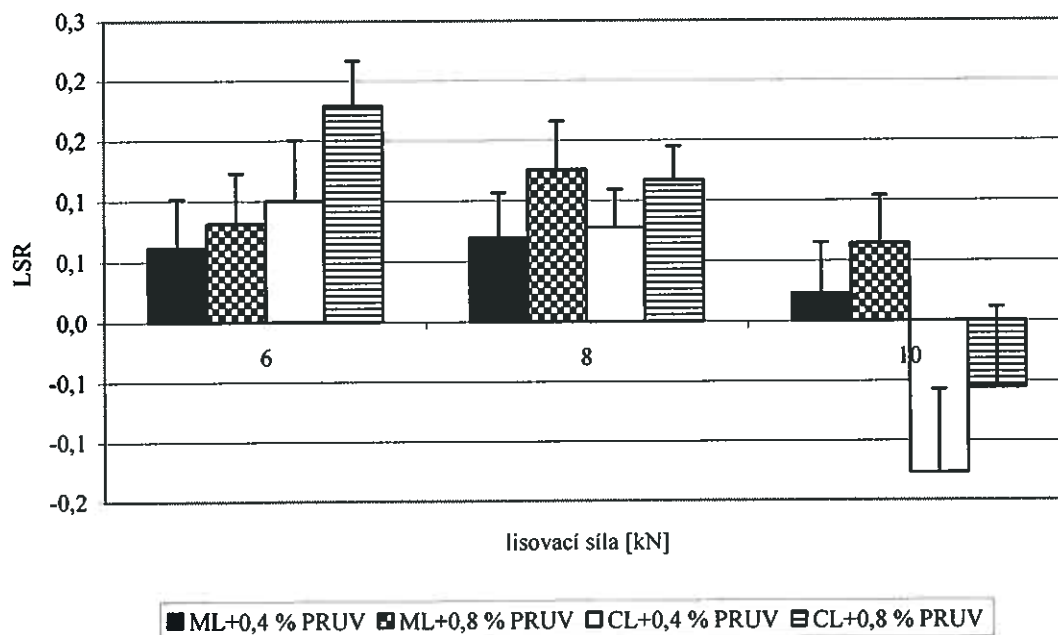
**Graf 4: Závislost doby rozpadu tablet na lisovací síle
Microcelac 100 a Cellactosa 80 s 50% kyseliny askorbové**



**Graf 5: Závislost pevnosti tablet v tahu pro lisovací sílu 6 kN
Microcelac 100 a Cellactosa 80**



**Graf 6: Závislost LSR na lisovací síle
Microcelac 100 a Cellactosa 80**



6 DISKUSE

Microcelac 100 a Cellactosa 80 jsou směsná suchá pojiva na bázi α -laktosy monohydrátu a celulosy. V Microcelacu je 25% mikrokrytalické celulosy a v Cellactose stejné procento práškové celulosy. Přítomnost celulosy zlepšuje lisovatelnost a tedy i pevnost výlisků. Obě látky vznikají sprayovým sušením, takže jsou tvořeny porézními kulovitými aglomeráty, což podporuje dobrou sypnost. Cílem této práce bylo zhodnotit rozdíl mezi tabletovacími vlastnostmi těchto suchých pojiv. Studovanými vlastnostmi byla pevnost a doba rozpadu výlisků v závislosti na lisovací síle, přidavku dvojí koncentrace stearylformarátu sodného a 50% přidavku modelové účinné látky kyseliny askorbové.

Výlisky byly připraveny při třech lisovacích silách, a to 6, 8 a 10 kN. Tyto byly nastavovány tak, aby se pevnost tablet v tahu pohybovala co nejvíce v optimálním rozmezí (0,56-1,11 MPa).⁴⁶ Čistý Microcelac a Cellactosa se lisovaly velmi těžce, neboť výlisky získané vyšší lisovací silou nebylo možné díky vysokému tření vysunout lehce z matrice. Obě látky vyžadují přidavek mazadla, neboť v nich převažuje laktosa monohydrát. Studované koncentrace stearylformarátu sodného byly 0,4 a 0,8%, množství kyseliny askorbové 50%.

Výsledky práce jsou shrnuty v tabulkách č. 1-44 a obrázcích č. 1-6.

Na obr. č. 1 je uvedena závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle pro Microcelac a Cellactosu bez a s oběma koncentracemi stearylformarátu sodného. Hodnoty pevnosti výlisků u Microcelacu s Pruvem jsou nevýrazně nižší než výlisků z čisté látky. Vyšší koncentrace Pruvu snižuje pevnost více, což je patrnější u lisovacích sil 8 a 10 kN. Čistá Cellactosa poskytuje méně pevné výlisky než Microcelac bez i s mazadly. Je to dáno nejspíš horší lisovatelností práškové celulosy. Pruv opět zasahuje negativně do pevnosti, s výjimkou lisovací síly 10 kN. S lisovací silou roste pevnost tablet. Zvýšení lisovací síly o 4 kN vede v případě Microcelacu i Cellactosy k cca dvojnásobnému zvýšení pevnosti tablet, u Cellactosy je toto navýšení pevnosti ještě výraznější.

Na obr. č. 2 jsou znázorněny hodnoty dob rozpadu výlisků na lisovací síle. Doba rozpadu opět roste s lisovací silou, ale mnohem výrazněji v případě Cellactosy 80. Výlisky z Cellactosy mají delší dobu rozpadu než z Microcelacu. Toto je dáno přítomností mikrokrytalické celulosy v Microcelacu, která má díky kapilárnímu efektu pórů lepší rozvolňovací schopnosti, které se uplatňují i při vzniku pevnějších vazeb

vzniklých vyšší lisovací silou. Vyšší koncentrace mazadla dobu rozpadu prodlužuje s výjimkou Microcelacu u lisovací síly 6 kN, kdy mezi hodnotami není statisticky významný rozdíl.

Na obr. č. 3 jsou uvedeny hodnoty pevností výlisků z Microcelacu a Cellactosy s Pruvem a 50% kyseliny askorbové. Hodnoty rostou s lisovací silou, ale ani v jednom případě nedosahují optimální pevnosti (0,56-1,11 MPa).⁴⁶ Kyselina askorbová tedy pevnost výlisků výrazně snížila, pevnější jsou opět výlisky s Microcelacem a s nižším zastoupením Pruvu.

Obr. č. 4 znázorňuje hodnoty dob rozpadu pro uvedené směsi s kyselinou askorbovou. Výlisky s kyselinou askorbovou měly velmi krátkou dobu rozpadu, téměř ve všech případech do 10 s. Potírá se zde vliv lisovací síly na dobu rozpadu, který byl patrný v případě směsi bez kyseliny askorbové.

Sloupcový graf obrázku č. 5 znázorňuje hodnoty pevnosti tablet v tahu pro lisovací sílu 6 kN. Jsou zde hodnoty pro Microcelac a Cellactosu s Pruvem, ale také se stearanem. Hodnoty pro Microcelac byly převzaty z jiné práce⁴⁵ a Cellactosa se stearanem se následně lisovala nad rámeček práce. Z uvedeného je patrné, že stearan zasahuje do pevnosti výlisků více než Pruv a výrazněji v případě Cellactosy.

Obrázek č. 6 uvádí hodnoty LSR obou suchých pojiv s Pruvem pro všechny tři lisovací síly. U lisovací síly 6 kN jsou uvedeny také hodnoty pro pojiva se stearanem. Z uvedeného je patrný velký vliv lisovací síly, neboť u 6 kN je na Pruv citlivější Cellactosa, u 8 kN není mezi hodnotami LSR významnější rozdíl a u 10 kN jsou hodnoty pro Cellactosu dokonce minusové, takže zde není pevnost výlisků snížena. U lisovací síly 6 kN jsou hodnoty i pro směsi pojiv se stearanem. Tyto hodnoty jsou vyšší než pro směsi s Pruvem, což potvrzuje, že stearan snižuje pevnost výlisků více než srearylfuramát sodný.

7 ZÁVĚR

Závěr práce lze shrnout do následujících bodů:

1. Čistá Cellactosa poskytuje méně pevné výlisky než Microcelac bez i s Pruvem.
2. S rostoucí koncentrací Pruvu se nepříliš výrazně snižuje pevnost výlisků z Microcelacu a Cellactosy s výjimkou lisovací síly 10 kN, kdy Pruv nezasahuje negativně do pevnosti výlisků z Cellactosy.
3. Zvýšení lisovací síly o 4 kN vede v případě obou suchých pojiv bez i s Pruvem k cca dvojnásobnému navýšení pevnosti tablet.
4. Doba rozpadu výlisků roste s lisovací silou. Výlisky z Cellactosy mají delší dobu rozpadu než z Microcelacu. Vyšší koncentrace mazadla dobu rozpadu prodlužuje s výjimkou Microcelacu u lisovací síly 6 kN, kdy mezi hodnotami není statisticky významný rozdíl.
5. Přídavek kyseliny askorbové snižuje pevnost výlisků všech studovaných tabletovin pod optimální mez pevnosti. Pevnější jsou výlisky s Microcelacem a s nižší koncentrací Pruvu.
6. Výlisky s kyselinou askorbovou mají velmi krátkou dobu rozpadu, nezávislou na lisovací síle.
7. Nad rámec práce zařazené porovnání pevnosti výlisků suchých pojiv s Pruvem a se stearanem potvrdilo, že stearan způsobuje větší pokles pevnosti než Pruv a to výrazněji v případě Cellactosy.
8. Z porovnání hodnot LSR je patrný velký vliv lisovací síly pro citlivost Cellactosy na přídavek mazadla, neboť u 6 kN je na Pruv citlivější Cellactosa než Microcelac, u 8 kN není mezi hodnotami LSR pro obě suchá pojiva výraznější rozdíl a u 10 kN není pevnost výlisků z Cellactosy negativně ovlivněna.

8 LITERATURA

- ¹ Český lékopis 2005, Grada Publishing, a.s., Praha, 2005, s. 868-873.
- ² *Chalabala, M., et al.*: Technologie léků, 2. vydání, Galén, Praha, 2001, s. 238-250.
- ³ *Chalabala, M., et al.*: Liekové formy. Učebnice pro farmaceutické fakulty, vyd. Osveta, 1992, s.268-270.
- ⁴ *Gohel, M.C.*: A review of co-processed directly compressible excipients, *J. Pharm. Sci.*, 8(1), 2005, s. 76-93.
- ⁵ *Jivraj, M., Martini, L. G., Thomson, C.M.*: An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets, *Pharm. Sci. Technol. Today.*, Vol. 3, No. 2, 2000, s. 58-63.
- ⁶ *Bolhuis, G.K., Chowhan, Z.T.*: Materials for direct compaction. In: Alderborn, G., Nyström, Ch.: *Pharmaceutical powder compaction technology*, New York a Basel a Hongkong, Marcel Dekker, 1996, s. 419-428.
- ⁷ *Slaný, J., Mandák, M.*: Nejpoživatější pomocné látky pro přímé lisování. *Českoslov. Farm.*, 30, No 10, 1981, s. 359-365.
- ⁸ *Lieberman, H.A., Lachman, L., Schwartz, J.B.*: *Pharmaceutical Dosage Forms. Tablets.* New York a Basel, Marcel Dekker, Vol.1, 1989, s. 152-161.
- ⁹ *Shangraw, R.F.*: Direct compression or wet granulation or something in between? *Ind. J. Pharm. Sci.*, 50(5), 1998, s. 247-252.
- ¹⁰ *Armstrong, A.N.*: Selection of excipients for direct compression tablet formulations, *Pharm. Technol. Eur.*, September, 1997, s. 24-30.
- ¹¹ *Bolhuis G.K., Chowhan Z.T.*: Materials for direct compaction. In: Alderborn, G., Nyström, Ch.: *Pharmaceutical powder compaction technology*, New York a Basel a Hongkong, Marcel Dekker, 1996, s. 459-483.
- ¹² *Lieberman, H.A., Lachman, L., Schwartz, J.B.*: *Pharmaceutical Dosage Forms. Tablets.* New York a Basel, Marcel Dekker, Vol.1, 1989, s. 205-207.
- ¹³ Avicel®PH. Firemní lit. FMC Corp.Philadelphia, 1998.
- ¹⁴ *Michoel, A., Rombaut, P., Verhoye, A.*: Comparative evaluation of co-processed lactose and microcrystalline cellulose with their physical mixtures in the formulation of folic acid tablets, *Pharm. Dev. Tech.*, 7(1), 2002, s. 79-87.
- ¹⁵ *Gohel, M.C., Patel, L.D., Murpani, D., Iyer, L.*: Preparation of directly compressible lactose and optimization of characteristics affecting direct compression, *Indian Drugs*, 34, 1997, s. 322-326.

- ¹⁶ *Gohel, M.C., Patel, L.D., Amin, A.F., Jogani, P.D., Bajaj, S.B., Patel, G.J.*: Studies in improvement of flow and compressional characteristics of lactose, *Int. J. Pharm. Excip.*, 1, 1999, s. 86-92.
- ¹⁷ *Gohel, M.C., Jogani, P.D.*: Functionality testing of multifunctional directly compressible adjuvant containing lactose, polyvinylpyrrolidone, and croscarmellose sodium, *Pharm. Technol.*, 25, 2002, s. 64-82.
- ¹⁸ *Bolhuis G.K., Chowhan Z.T.*: Materials for Direct Compaction. In: Alderborn, G., Nyström, Ch.: *Pharmaceutical powder compaction technology*, New York a Basel a Hongkong, Marcel Dekker, 1996, s. 483-486.
- ¹⁹ MicroceLac[®]100. Firemní lit. Meggle, SRN.
- ²⁰ Cellactosa[®]80. Firemní lit. Meggle, SRN.
- ²¹ *Garr, J.S.M., Rubinstein, M.H.*: Compaction properties of a cellulose-lactose direct-compression excipient, *Pharm.Tech.Int.*, 1, 1991, s. 24-27.
- ²² *Fell, J.T., Newton, J.M.*: Effect of particle size and speed of compaction on density changes in tablets of crystalline and spray-dried lactose, *J. Pharm. Sci.*, 60, 1971, s. 1866-1869.
- ²³ *Reimerdes, D.*: The near future of tablet excipients, *Manuf. Chem.*, 64, 1993, s. 14-15.
- ²⁴ *Plaizier-Vercammen, J.A., Van Den Bossche, H.*: Evaluation of the tableting properties of a new excipient for direct compression, *Drugs Made in Germany*, 36, 1993, s. 133-137.
- ²⁵ *Belda, P.M., Mielck, J.B.*: The tableting behaviour of Cellactose compared with mixtures of celluloses with lactoses, *Pharm. Biopharm.*, 42(5), 1996, s. 325-330.
- ²⁶ *Casalderrey, M., Souto, C., Concheiro, A., Gomea-Amoza, J.L., Martinez-Pacheco, R.*: A Comparison of Cellactose with two ad hoc processed lactose-cellulose blends as direct compression excipients, *Chem. Pharm. Bull.*, 48, 2000, s. 458-463.
- ²⁷ *Gohel, M.C., Jogani, P.D.*: An investigation of the direct compression characteristics of co-processed lactose microcrystalline cellulose using statistical design, *Pharm. Technol.*, 22, 1999, s. 54-62.
- ²⁸ *Gohel, M.C., Modi, C.J., Jogani, P.D.*: Functionality testing of a co-processed diluent containing lactose and microcrystalline cellulose, *Pharm. Technol.*, 22, 1999, s. 40-46.

- ²⁹ *Gohel, M.C., Jogani, P.D.*: Exploration of melt granulation technique for the development of co-processed directly compressible adjuvant containing lactose and microcrystalline cellulose, *Pharm. Dev. Tech.*, 8, 2003, s. 175-185.
- ³⁰ *Armstrong, N.A., Roscheisen, G., Al-Aghbar, M.R.A.K.*: Cellactose as a tablet diluent, *Manufacturing Chemist*, Vol.67, 1996, s. 25-29.
- ³¹ *Chalabala, M. et al.*: Technologie léku, 1.vyd., Galén, 1997, s. 247-253.
- ³² *Miller, T.A., York, P.*: Pharmaceutical tablet lubrication, *Int. J. Pharm.*, 41, 1988, s. 1-19.
- ³³ *Hederová, S., Chalabala, M., Rak, J.*: Úprava tokových a antiadhezivních vlastností tabletovin. *Farm. Obzor*, 66, 1997, s. 264-266.
- ³⁴ *Kibbe, A. H.*: Handbook of pharmaceutical excipients. Third Ed., American Pharmaceutical Association Washington and Pharmaceutical Press London, 2000, s. 505-507.
- ³⁵ *Bolhuis, G.K., Hölzer, A.W.*: Lubricant sensitivity. In: Alderborn, G., Nyström, Ch.: Pharmaceutical powder compaction technology, New York a Basel a Hongkong, Marcel Dekker, 1996, s. 517-560.
- ³⁶ *Jarosz, P.J., Parrott, E.L.*: Effect of lubricants on tensile strengths of tablets, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 10(2), 1984, s. 259-273.
- ³⁷ *Bolhuis, G.K., Reichman, G., Lerk, C.F., Van Kamp, H.V., Zuurman, K.*: Evaluation of anhydrous α -lactose, a new excipient in direct compression. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 11(8), 1985, s. 1657-1681.
- ³⁸ *Bos, C.E., Bolhuis, H., Van Doorne, Lerk, C.F.*: Native starch in tablet formulations: properties on compaction, *Pharm. Weekbl.*, 9, 1987, s. 274-282.
- ³⁹ *Khan, A., Misukabhuma, P., Rubinstein, M.H.*: The effect of mixing time of magnesium stearate on the tableting properties of dried microcrystalline cellulose, *Pharm. Acta Helv.*, 58, No 4, 1983, s. 109-111.
- ⁴⁰ *Ragnarsson, A.W., Hölzer, W., Sjögren, J.*: The influence of mixing time and colloidal silica on the lubricating properties of magnesium stearate, *Int. J. Pharm.*, 3, 1979, s. 127-131.
- ⁴¹ *Kikuta, J., Kitamouri, N.*: Frictional properties of tablet lubricants, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 11(4), 1985, s. 845-854.
- ⁴² *Kikuta, J., Kitamori, N.*: Effect of mixing time on the lubricating properties of magnesium stearate and the final characteristics of the compressed tablets, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 20(30), 1994, s. 343-355.

- ⁴³ *Van der Watt, J.G., Viliers, M.M.*: The effect of V-mixer scale-up on the mixing of magnesium stearate with direct compression microcrystalline cellulose, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 43, 1997, s. 91-94.
- ⁴⁴ *Český lékopis 2002: Doplněk 2004*, 1. díl, Grada Publishing, a.s., Praha 2004, s. 7426-7427.
- ⁴⁵ *Páleník, L.*: Studium vlastností výlisků ze směsného suchého pojiva na bázi laktosy monohydrátu a mikrokrystalické celulosy, Diplomová práce, Hradec Králové 2004, s. 56.
- ⁴⁶ *Belousov, V.A.*: K voprosu o vybore optimalnich davlenij pressovanija při tabletirovanii lekarstvennyh poroškov, *Chim. farm. ž.*, 10, 3, 1976, s. 105-111.