

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmaceutické technologie

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Studium lisovacího procesu a vlastností tablet s mikrokrytalickou celulosou
a koloidním oxidem křemičitým

Hradec Králové 2015

Markéta Louženská

Prohlášení

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

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala paní PharmDr. Jitce Mužíkové, Ph.D. za odborné vedení a příjemnou spolupráci při vypracování této diplomové práce.

Dále bych chtěla poděkovat společnosti Zentiva Group, a.s. za možnost využít pro svou práci přístroj NICOLET iN 10 MX pro mapování struktury tablet a panu Ing. Tomáši Pekárkovi, Ph.D. z téže společnosti za odborné vedení při práci na tomto přístroji a za pomoc při zpracovávání získaných výsledků.

V Hradci Králové, 12. 5. 2015

Markéta Louženská

Obsah

1	Abstrakt, Abstract.....	4
2	Zadání.....	6
3	Úvod.....	7
4	Teoretická část.....	8
4.1	Pomocné látky v přímém lisování tablet.....	8
4.1.1	Suchá pojiva.....	11
4.1.1.1	Mikrokrytalická celuloza.....	19
4.1.1.2	Silicifikovaná mikrokrytalická celuloza.....	23
4.1.2	Koloidní oxid křemičitý.....	25
4.1.3	Stearan hořečnatý.....	27
4.2	Vliv mazadel na pevnost přímo lisovaných tablet.....	28
5	Experimentální část.....	30
5.1	Použité suroviny.....	30
5.2	Použité přístroje.....	31
5.3	Postup práce.....	32
5.3.1	Příprava tabletovin.....	32
5.3.2	Lisování tablet a energetické hodnocení lisovacího procesu.....	34
5.3.3	Měření destrukční síly a výpočet pevnosti tablet v tahu.....	35
5.3.4	Měření doby rozpadu tablet.....	35
5.3.5	Mapování homogenity tablet.....	35
5.3.6	Statistické zhodnocení výsledků.....	36
6	Tabulky, grafy a obrázky.....	37
6.1	Vysvětlivky k tabulkám a grafům.....	37
6.2	Tabulky.....	39
6.2.1	Energetické hodnocení lisovacího procesu.....	39
6.2.2	Pevnost tablet v tahu.....	43
6.2.3	Doba rozpadu tablet.....	55
6.3	Grafy.....	58
6.4	Obrázky.....	65
7	Diskuze.....	70
7.1	Hodnocení tabletovin bez stearanu hořečnatého.....	70
7.2	Hodnocení tabletovin se stearanem hořečnatým.....	71

8	Závěr	74
9	Literatura.....	75

1 Abstrakt, Abstract

Abstrakt

Práce se zabývá porovnáním lisovatelnosti a vlastností tablet obsahujících silicifikovanou mikrokrytalickou celulosu a fyzikální směsi mikrokrytalické celulosy s různým typem koloidního oxidu křemičitého. Použitá silicifikovaná mikrokrytalická celulosa byla Prosolv[®] SMCC 90, mikrokrytalická celulosa Avicel[®] PH-102 a koloidní oxid křemičitý byl Aerosil[®] 200 a 255. Tablety byly lisovány při třech lisovacích silách 2,5, 3 a 3,5 kN. Hodnocen byl energetický profil lisovacího procesu, pevnost tablet v tahu a doba rozpadu tablet. Dále byl hodnocen vliv přídatku 1 % stearanu hořečnatého na uvedené parametry za různých podmínek mísení a jeho homogenita v tabletě.

Celková energie lisování se zvyšovala s rostoucí lisovací silou, nejvyšší byla u Prosolvu[®] SMCC 90. Plasticita klesala s lisovací silou, její nejvyšší hodnoty vykazovaly směsi Avicelu[®] PH-102 s oběma typy Aerosilu. Tyto směsi poskytovaly méně pevné tablety než Avicel[®] PH-102 a Prosolv[®] SMCC 90. Doba rozpadu tablet rostla s lisovací silou a byla delší v případě tablet z Prosolvu[®] SMCC 90 a Avicelu[®] PH-102. Přídatok stearanu hořečnatého snížil pevnost tablet nejvíce v kombinaci s Avicel[®] PH-102. Homogenita stearanu hořečnatého v tabletovinách výrazně neovlivnila testované parametry.

Abstract

The thesis deals with the comparison of compressibility and properties of tablets containing silicified microcrystalline cellulose and physical mixtures of microcrystalline cellulose with different types of colloidal silicon dioxide. The used excipients were silicified microcrystalline cellulose Prosolv[®] SMCC 90, microcrystalline cellulose Avicel[®] PH-102 and colloidal silicon dioxide Aerosil[®] 200 and 255. Tablets were compressed at three compression forces 2.5, 3 and 3.5 kN. The energy profile of compression, the tensile strength of tablets and the disintegration time of tablets were evaluated. The effect of 1 % magnesium stearate on these parameters under various mixing conditions and its homogeneity in the tablet were evaluated.

Total energy of compression increased with the growing compression force, it was the highest at Prosolv[®] SMCC 90. Plasticity decreased with compression force, mixtures of Avicel[®] PH-102 with both types of Aerosil showed its the highest values. These mixtures provided tablets with lower strength than Avicel[®] PH-102 and Prosolv[®] SMCC 90. Disintegration time of tablets increased with the growing compression force and it was longer in the case of tablets from Prosolv[®] SMCC 90 and Avicel[®] PH-102. The addition of magnesium stearate decreased tensile strength of tablets most in the case of the mixture with Avicel[®] PH-102. The homogeneity of magnesium stearate in tableting materials didn't influence tested parameters significantly.

2 Zadání

Cílem práce bylo porovnání lisovatelnosti a vlastností tablet ze silicifikované mikrokrystalické celulosy Prosolv[®] SMCC 90 s fyzikálními směsmi mikrokrystalické celulosy s různým typem koloidního oxidu křemičitého. Použitá mikrokrystalická celuloza byla Avicel[®] PH-102. Koloidní oxid křemičitý byl použit ve dvou typech a to Aerosil[®] 200 a Aerosil[®] 255. Lisovatelnost se hodnotila pomocí energetického profilu lisování, sledované vlastnosti tablet byly pevnost v tahu a rozpad. Parametry byly hodnoceny v závislosti na lisovací síle. Dalším úkolem bylo studium testovaných parametrů u tabletovin s 1 % stearanu hořečnatého jako mazadla při jedné lisovací síle, přičemž vlivovým faktorem v tomto případě byly různé podmínky mísení a to délka a rychlost mísení. U tablet s 1 % stearanu hořečnatého bylo dále provedeno mapování homogenity tablet.

3 Úvod

Prosolv[®] SMCC 90 je silicifikovaná mikrokrystalická celuloza, která se objevila na farmaceutickém trhu v roce 1996. Jedná se o směsné suché pojivo, které obsahuje 98 % mikrokrystalické celulosy (typu Avicel[®] PH-102) a 2 % koloidního oxidu křemičitého.¹ Látka se připravuje metodou sprejového sušení, při níž oxid křemičitý jednoduše adhezuje na povrch mikrokrystalické celulosy, kde je deaglomerován a rovnoměrně rozložen. K této vysoké deaglomeraci nedochází u fyzikální směsi mikrokrystalické celulosy, která obsahuje velké aglomeráty oxidu křemičitého.² Prosolv[®] SMCC 90 se používá v přímém lisování tablet, kde vykazuje výbornou lisovatelnost. Pozitivní vlastností je také na rozdíl od čisté mikrokrystalické celulosy nižší citlivost na přídavek mazadel. Znamená to, že u této látky dochází k menšímu snížení pevnosti tablet vlivem přídavku mazadla a to v důsledku kompetitivní inhibice vazebných míst koloidním oxidem křemičitým.³

Tato práce se zabývá porovnáním lisovatelnosti a vlastností tablet ze silicifikované mikrokrystalické celulosy Prosolv[®] SMCC 90 s fyzikálními směsmi mikrokrystalické celulosy s různým typem koloidního oxidu křemičitého a testováním těchto vlastností u tabletovin se stearem hořečnatým v závislosti na podmínkách mísení. Sledována je i homogenita mazadla v tabletovině.

4 Teoretická část

4.1 Pomocné látky v přímém lisování tablet

Přímé lisování⁴⁻⁷

Tablety jsou jednodávkové pevné lékové formy určené převážně pro perorální použití a jsou vyráběny pomocí tabletovacích lisů. Tabletovina, která se má lisovat může být připravena buď vlhkou granulací, suchou granulací nebo je lisována přímo. Jednotlivé postupy mají své výhody a nevýhody. Díky zavedení přímého lisování se enormně zvýšila produkce tablet po celém světě, protože tento způsob výroby přináší řadu výhod.⁴ Přímé lisování je tabletovací metoda, u které dochází ke stlačování směsi složek bez předchozí granulace.⁵ Tato metoda zahrnuje stlačení suché směsi prášků, která obsahuje léčivé i pomocné látky.⁶ Přímé lisování je nejjednodušší proces výroby tablet, který vyžaduje, aby hlavní složky lisované směsi měly dostatečnou sypanost a lisovatelnost.⁵

Výhody přímého lisování⁴

- *Efektivita nákladů* - přímé lisování je ekonomické, protože vyžaduje méně jednotlivých operací (méně zařízení, místa, času, pracovníků a nižší spotřebu energie).
- *Stabilita* - přímé lisování je vhodnější pro léčivé látky citlivé na teplo a vlhkost, protože odstraňuje kroky zvlhčování a sušení a zvyšuje stabilitu účinných látek.
- *Rychlejší rozpouštění* - tablety připravené přímým lisováním se rozpadají rovnou na částice léčivé látky, které přicházejí do styku přímo s tekutinou a vykazují rychlejší rozpouštění.
- *Další výhody* - složky jsou zpracovávány kratší dobu, šance na znečištění je nízká. Vzhledem k menšímu počtu jednotlivých operací se sníží požadavky na ověřování a dokumentaci. Vzhledem k tomu, že při přípravě tabletoviny nepoužíváme žádnou tekutinu, šance růstu mikrobů je minimální.

Nevýhody přímého lisování^{4,7}

- *Segregace* - jednotlivé složky jsou více náchylné k segregaci z důvodu rozdílné hustoty léčivé látky a pomocných látek. Suchý materiál při míchání může získat statický náboj a vést k segregaci. To může způsobit problémy, jako je kolísání hmotnosti a nestejněměrnost obsahu.
- *Náklady* - pomocné látky pro přímé lisování jsou vyrobené speciálními metodami např. sprejovým sušením, a proto jsou nákladnější než základní suroviny.
- *Omezený diluční potenciál* - tablety obsahující vysokou dávku aktivní složky, která je špatně stlačitelná, má špatné tokové vlastnosti a nízkou sypanou hustotu nemohou být připraveny přímým lisováním, protože suchá pojiva mají omezený diluční potenciál a velikost i hmotnost tablet jsou omezené.⁷
- *Citlivost k mazadlům* - mazadla mohou mít nepříznivý vliv na některá plniva. Nežádoucí účinky alkalických stearanů lze snížit pomocí optimalizace délky mísení na pouhých 2-5 min.

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

Tablety vyráběné přímým lisováním mohou obsahovat minimální počet pomocných látek. Základ tvoří suchá pojiva, která mají zároveň funkci pojiva i plniva, dále látky ovlivňující uvolňování léčivé látky (rozvolňovačla nebo látky prodlužující uvolňování) a mazadla. Jako další pomocné látky se mohou přidat kluzné látky a barviva. Některé látky mají multifunkční charakter.⁸

Pomocné látky jsou složky léčivých přípravků, a proto musí být nová pomocná látka hodnocena z hlediska bezpečnosti stejně rozsáhlým a nákladným způsobem jako nové účinné látky. Vzhledem k vysokým nákladům na hodnocení bezpečnosti je výhodnější modifikovat vlastnosti stávajících materiálů než vyvíjet nové pomocné látky.⁷

Příklady běžně používaných pomocných látek v jednotlivých kategoriích: ⁸

- *Suchá pojiva* - laktosa monohydrát, laktosa bezvodá, mikrokrystalická celulosa, pregelatinizovaný škrob, mannitol, hydrogenfosforečnan vápenatý (bezvodý nebo dihydrát)

- *Rozvolňovadla* - sodná sůl kroskarmelosy, sodná sůl karboxymethylškrobu, krosopovidon, pregelatinizovaný škrob, nízko substituovaná hydroxypropylcelulosa
- *Mazadla* - stearan hořečnatý, stearan vápenatý, stearyl fumarát sodný, kyselina stearová
- *Kluzné látky* - koloidní oxid křemičitý, mastek

Suchá pojiva ⁸

Tvoří převážnou část tablety a jsou zodpovědná za pojivové i tokové vlastnosti tabletoviny. Nejčastěji se používají mikrokrytalická celulosa a laktosa. Obě tyto látky jsou dostupné ve stupních vhodných pro přímé lisování. U suchých pojiv jsou důležité vlastnosti, jako je distribuce velikosti částic a sypaná hustota. Mikrokrytalická celulosa je často používána v kombinaci s jinými přímo lisovatelnými suchými pojivy (např. právě s laktosou), čímž získává optimální tabletovací vlastnosti.

Rozvolňovadla ⁸

Ideální rozvolňovadlo je takové, které dokáže rozvolnit tablety již v nízkých koncentracích. Výběr vhodného rozvolňovadla závisí částečně na léčivé látce a dalších pomocných látkách. Tablety obsahující podíl mikrokrytalické celulosy se snadno rozpadají pomocí všech rozvolňovadel, zatímco tablety s vysokým podílem hydrogenfosforečnanu vápenatého se rozpadají obtížněji, a proto zde volíme jako rozvolňovadlo např. sodnou sůl kroskarmelosy. Zhoršená rozpadavost tablet může být způsobena i delším skladováním a změnou stabilitních podmínek.

Mazadla ⁸

Stearan hořečnatý se používá v drtivé většině tablet vyráběných přímým lisováním. Stearan vápenatý a stearyl fumarát sodný se používají méně často. Společným problémem alkalických stearanů je jejich vliv na snížení pevnosti tablet. Materiály s malým povrchem, často krystalické látky, se snadno pokryjí stearanem hořečnatým, a proto jsou nejvíce postiženy. Látky plasticky deformovatelné mají tendenci být citlivější k účinkům stearanu hořečnatého než křehké materiály. Zabudování koloidního oxidu křemičitého může do jisté míry snížit nepříznivé účinky stearanu hořečnatého.

Kluzné látky⁸

Specializovaná plniva pro přímé lisování byla vyvinuta tak, aby měla dostatečnou sypnost pro přímé lisování. Kluzná látka bude zapotřebí pouze tehdy, když je přítomné léčivo v takové koncentraci, ve které může negativně ovlivnit sypnost. Přidáním např. koloidního oxidu křemičitého dojde ke zlepšení tokových vlastností lisované směsi.

4.1.1 Suchá pojiva^{1,5,7,9-11}

Suchá pojiva jsou základní pomocné látky pro přímé lisování mající funkci plniva i pojiva. Ve většině případů se jedná o běžná plniva, která byla fyzikálně modifikována. Fyzikální vlastnosti těchto pomocných látek jsou velmi důležité, pokud mají fungovat optimálně. Výběr vhodného suchého pojiva pro přímé lisování tablet ovlivňuje řada faktorů.⁵

Požadavky na suchá pojiva: ^{1,9}

- *Vysoká lisovatelnost*

Je potřeba, aby slisovaná tabletovina vytvořila pevný výlisek.

- *Dobrá sypnost*

Zajistí, že prášková směs proudí homogenně, rychle a vede k jednotnému plnění matrice. Během krátké časové prodlevy (ms), by mělo být převedeno do matrice požadované množství tabletoviny s reprodukovatelností $\pm 5\%$.⁹

- *Dobré mísicí vlastnosti*

Dobré promísení všech složek tabletoviny zabrání segregaci.

- *Nízká citlivost k mazadlům*

- *Vysoký diluční potenciál*

Je definován jako množství účinné látky, které může být uspokojivě slisováno do tablet s daným suchým pojivem.

- *Dobrá stabilita*

Jedná se o schopnost látky zachovat si neměnné chemické a fyzikální vlastnosti a účinnost během skladování. Některá suchá pojiva jsou stabilní pouze při skladování

za určitých podmínek. Např. většina produktů na bázi cukrů a polyolů, s výjimkou většiny produktů s laktózou, jsou hygroskopické a nemohou být skladovány v prostoru s vysokou vlhkostí. Kromě toho, absorbování vlhkosti hygroskopickými suchými pojivy má často nepříznivý dopad na stabilitu aktivních složek v tabletě.¹

- *Inertnost*

Suchá pojiva by neměla urychlit chemické a fyzikální degradace účinné látky nebo pomocné látky, způsobené lisováním nebo skladovacími podmínkami.

- *Neovlivňuje biologickou dostupnost účinných látek*
- *Pozitivně ovlivňuje dobu rozpadu tablet*
- *Pozitivně ovlivňuje uvolňování léčivé látky z tablet*
- *Relativně efektivní z hlediska nákladů*

Klasifikace suchých pojiv⁷

Existuje několik možností třídění suchých pojiv. První způsob je třídění dle způsobu použití. Rozlišujeme suchá pojiva např. pro dispergovatelné tablety, pro perorální tablety, pastilky, žvýkácké tablety a tablety s řízeným uvolňováním. Druhou metodou je klasifikace suchých pojiv dle jejich chemického složení. Nevýhodou je, že materiály, které jsou si chemicky podobné mohou mít rozdílné vlastnosti při tabletování. Nicméně tato metoda je široce používána a tvoří rámec materiálů pro přímé lisování.

Metody pro zlepšení vlastností suchých pojiv:

Aglomerace⁷

Materiály složené z jednotlivých nemodifikovaných částic nejsou často vhodné jako suchá pojiva kvůli nedostatečné sypnosti (např. nativní škroby), nedostatku vazebných vlastností (např. α -monohydrát laktosy) a vysoké citlivosti k mazadlům (např. nativní škroby). Vazebné vlastnosti se dají zlepšit fyzikálními úpravami, jako je třeba dehydratace, částečná pregelatinizace a potažení. Tokové vlastnosti těchto materiálů jsou často stále nedostatečné. Z tohoto důvodu se stále více suchých pojiv vyrábí metodami, které

kombinují fyzikální modifikace a aglomeraci. Aglomerované suché pojivo má několik výhod. Kromě zlepšených tokových vlastností může aglomerace zlepšit lisovatelnost křehkých materiálů díky zvýšené fragmentaci. Další dobrou vlastností je snížená citlivost k mazadlům v porovnání s výchozími látkami.

Sprejové sušení ¹⁰

Sprejové sušení je důležitou operací pro úpravu prášků. Tato metoda umožňuje získávání suchého prášku z kapaliny rychlým vysoušením pomocí horkého vzduchu.

Proces sprejového sušení je rozdělen do těchto kroků:

- *Úprava koncentrace* - surovina se obvykle koncentruje před zavedením do rozprašovací sušárny.
- *Atomizace* - stupeň rozprašování vytvoří optimální podmínky pro odpařování vysoušeného produktu, který tak získá požadované vlastnosti.
- *Kontakt s kapénkami vzduchu* - v komoře se rozprášená kapalina uvede do kontaktu s horkým vzduchem, což vede k odpaření 95 % vody v řádu několika sekund.
- *Separace* - cyklonový odlučovač, kapsové filtry a elektrostatické odlučovače, mohou být použity pro konečné oddělení.

Sprejovým sušením vznikají kulovité, duté nebo plné částice prášku v rozmezí velikosti 20 až 600 mikronů.

„Coproprocessing“ ^{7,9}

„Coproprocessing“ je další způsob výroby pomocných látek, aniž by procházely přísným bezpečnostním testováním zcela nové chemické látky.⁹ V posledních letech roste na farmaceutickém trhu počet směsných suchých pojiv. Je to především kvůli výhodným vlastnostem těchto produktů a to i ve srovnání s aglomerovanými suchými pojivy. Směsná suchá pojiva se vyrábějí „coprocessingem“ dvou (zřídka více) materiálů, obvykle jeden je plastický a druhý je křehký. Směsné materiály mají lepší tokové a lisovací vlastnosti. Většina směsných produktů se skládá z velkého množství křehkého materiálu, jako je např. monohydrát α -laktosy a menšího množství plasticky deformovatelného materiálu, jako je celulóza fixovaná mezi částicemi křehkého materiálu. Plasticita tvárných materiálů, je

důležitá pro vytvoření velké kontaktní plochy. Plastické materiály jsou citlivé k mazadlům a také k vysokým lisovacím tlakům, kvůli jejich viskoelasticitě. Během relaxace tablet, lisovaných z tvárných materiálů, nahromaděná elastická energie naruší vazby a zvýší pórovitost tablet, což má za následek menší pevnost tablet. Ve směsných suchých pojivech budou plastické materiály odpovídat za dobré vazebné vlastnosti, protože mají velký specifický povrch s velkou plochou povrchu pro vazebnost. Přítomnost velkého množství křehkého materiálu zabraňuje ukládání velkého množství elastické energie v průběhu stlačování, což má za následek menší stresovou relaxaci.⁷

Zástupci suchých pojiv:

- **Celulosa**⁷

Mikrokrystalická celulosa

Podrobněji v kapitole 4.1.1.1

Silicifikovaná mikrokrystalická celulosa

Podrobněji v kapitole 4.1.1.2

*Prášková celulosa a její deriváty*⁷

Má horší vazebné vlastnosti než mikrokrystalická celulosa, ale existují i některé modifikované práškové celulosy se zlepšenými lisovacími vlastnostmi. Vylepšené vlastnosti má nízko krystalická prášková celulosa, která se připravuje řízenou rekrystalizací a depolymerizací celulózy s kyselinou fosforečnou. Dalším zástupcem je UICEL[®], který se vyrábí zpracováním celulosového prášku s vodným roztokem hydroxidu sodného a následným vysrážením etanolem. Obě tyto látky mají kratší doby rozpadu tablet v porovnání s mikrokrystalickou celulosou. Prášková celulosa potažená 2 % koloidního oxidu křemičitého se nazývá Vitacel[®] M80K. Tablety s Vitacel[®] M80K mají nižší oděr a nižší citlivost k mazadlům než tablety s Avicelm[®] PH-101, se kterým byl Vitacel[®] M80K porovnáván.⁷

- **Škrob a jeho deriváty** ^{5,7,9,11}

Nativní škrobová zrna obsahují polymery, které jsou tvořeny lineární amylozou a rozvětveným amylopektinem, které jsou složené z monomerů glukosy.¹¹ Nativní škrob nemá dvě vlastnosti potřebné pro přímé lisování, stlačitelnost a sypnost.⁵ Chemickou, mechanickou nebo fyzikální modifikací přírodních škrobů došlo ke zlepšení jejich vlastností pro přímé lisování.⁷

STARCH 1500[®] ^{5,9}

Je to přímo lisovatelný, dobře sypný, částečně hydrolyzovaný kukuřičný škrob, který se skládá z 5 % volné amylozy, 15 % amylopektinu a 80 % nemodifikovaného škrobu. Má dobré pojivové vlastnosti a diluční potenciál, ale vyžaduje vyšší lisovací tlaky na výrobu pevných tablet, má také mazací schopnost.⁹ Nevýhodou je, že má extrémně vysoký obsah vlhkosti.⁵

Škrobové acetáty ⁷

Připravují se reakcí hydroxylové skupiny nativního ječmenného škrobu s anhydridem kyseliny octové v esterifikační reakci a díky dobrým tokovým vlastnostem jsou vhodné pro přímé lisování.

Maltodextriny ^{5,7}

Skládají se z ve vodě rozpustných polymerů glukosy získaných částečnou hydrolyzou škrobu s kyselinou nebo enzymy. Komerčně dostupné maltodextriny jsou plasticky deformovatelné, tvoří pevné tablety, ale mají vysokou citlivost k mazadlům. Maltrin[®] je sypký aglomerovaný maltodextrin určený pro přímé lisování, je velmi dobře stlačitelný, zcela rozpustný a má velmi nízkou hygroskopicitu.⁵

- **Vápenaté soli** ^{5,7}

Fosforečnan divápenatý ⁵

Je to nejrozšířenější anorganické suché pojivo pro přímé lisování. Skládá se z volně sypných mikrokystalů, které se drtí při lisování. Je relativně levný a má vysoký stupeň fyzikální a chemické stability, je nehygroskopický při relativní vlhkosti do 80 %, má dobré tokové vlastnosti a dobrou lisovatelnost. Je k dispozici pod názvem Emcompress[®] nebo DiTab[®].

*Síran vápenatý dihydrát*⁵

Je k dispozici v přímo lisovatelné formě pod názvy Delaflo[®] a Compactrol[®].

*Laktát vápenatý pentahydrát*⁷

Přímo lisovatelné suché pojivo, které je dobře rozpustné ve vodě a má dobrou biologickou dostupnost.

- **Polyoly**^{1,5,7}

Polyoly jsou monosacharidy a disacharidy alkoholů, jsou sladké, ale zároveň mají snížený obsah kalorií a vlastnosti chránící před zubním kazem.

*Sorbitol*⁵

Má několik polymorfů. V přítomnosti vlhkosti se mohou méně stabilní polymorfy α a β převést na stabilnější formu γ , což může způsobit spékání prášku. Je hygroskopický, a proto se může shlukovat a lepit na lisovací trny při relativní vlhkosti vyšší než 50 %. Firemní produkty jsou např. Sorbitol 834[®] a NEOSORB[®], které jsou převážně γ polymorfy.

Mannitol^{1,5}

Je široce využíván v přímém lisování tablet, kde je vyžadována rychlá a úplná rozpustnost. Používá se pro výrobu žvýkacích a orodispergovatelných tablet.¹ Komerčně dostupné jsou např. Pardeck[®] (β -mannitol s velkým specifickým povrchem), Pearlitol[®] DC (přímo lisovatelný β -mannitol) a Pearlitol[®] SD (přímo lisovatelný α -mannitol).⁵

*Laktitol*⁷

Vyrábí se katalytickou hydrogenací laktosy. Finlac[®] DC je granulovaný laktitol určený pro přímé lisování tablet. Má dobré tokové vlastnosti, vynikající stlačitelnost a nízkou citlivost k mazadlům.

*Xylitol*⁷

Je to nejsladší cukerný alkohol, který se používá na výrobu žvýkacích tablet. Xilitab[®] je aglomerovaný xylitol.

*Isomalt*⁷

Isomalt je směs hydrogenovaných monosacharidů a disacharidů, jejichž hlavními složkami jsou disacharidy alkoholů 1-O- α -D-glukopyranosyl-D-mannitol dihydrát a 6-O- α -D-glukopyranosyl-D-sorbitol. Isomalt určený pro přímé lisování je složen z aglomerovaných primárních částic, má vynikající tokové vlastnosti, nelepí se na trny a je velmi dobře lisovatelný má příznivé organoleptické vlastnosti a je zvláště vhodný pro výrobu žvýkacích tablet a pastilek.

- **Laktosa**^{5,7,9}

Je to disacharid složený z galaktosy a glukosy. Získává se izolací z kravského mléka v mlékárenském průmyslu. Má dva stereo izomery α a β , které se liší pouze v konfiguraci hydroxylové skupiny na hemiacetalovém uhlíku; α -izomer má hydroxylovou skupinu v poloze axiální a β -izomer v poloze ekvatoriální.⁵

*amorfní laktosa*⁹

Je hygroskopická a krystalizuje v přítomnosti vlhkosti.

*α -laktosa monohydrát*⁹

Je to krystalická látka, má dobré tokové vlastnosti, ale špatnou lisovatelnost. Tvoří tvrdé krystaly a je nehygroskopická. Často se kombinuje s mikrokrystalickou celulosou.

*α -laktosa bezvodá*⁹

Tato laktosa vzniká dehydratací α -laktosy monohydrátu. Bezvodé krystaly jsou měkčí, křehčí a méně pružné. Je přibližně třikrát více stlačitelná, ale její hlavní nevýhodou je pomalý rozpad tablet.

*β -laktosa bezvodá*⁹

Vyrábí se sušením roztoku α -laktosy monohydrátu a následným drcením a proséváním. Má vynikající lisovací vlastnosti a nízkou citlivost k mazadlům.

Sprejově sušená laktosa^{5,7,9}

Vyrábí se sprejovým sušením suspenze α -laktosy monohydrátu v nasyceném vodném roztoku laktosy. Výsledný produkt se skládá z kulovitých částic, které obsahují 80-85 % krystalů α -laktosy monohydrátu a 15-20 % amorfní laktosy.⁷ Sprejové sušení poskytuje

produkt, který má lepší sypnost a je lépe lisovatelný než běžné laktosy.⁵ Má vynikající tokové a vazebné vlastnosti, lisovatelnost je ovlivněna přítomnou vlhkostí.⁹

Aglomerovaná laktosa^{7,9}

Je to granulovaná forma α -laktosy monohydrátu se zlepšenými vazebnými vlastnostmi.⁹ Firemní produkt *Tablettosa*[®] se skládá z volně sypných agregátů α -laktosy monohydrátu. Je k dispozici ve třech typech s různou velikostí částic: *Tablettosa*[®] 70, *Tablettosa*[®] 80 a *Tablettosa*[®] 100. Vzhledem k menším primárním částicím vytváří *Tablettosa*[®] 100 pevnější tablety v porovnání s *Tablettosou*[®] 70 nebo *Tablettoou*[®] 80. Dalším firemním produktem je *Pharmatosa DCL 15*[®], která má lepší lisovací vlastnosti než *Tablettosa*[®].⁷

- **Sacharosa**^{5,7,9}

Je široce používána jako plnivo do žvýkacích tablet a jako pojivo při vlhké granulaci.⁹ Čistá přímo lisovatelná sacharosa není k dispozici, ale existují různé modifikované sacharosy pro přímé lisování.⁵

Di-Pac^{® 5,9}

Je přímo lisovatelný cukr, který vzniká co-krystalizací 97 % sacharosy a 3 % modifikovaného dextrinu. Každá granule *Di-Pacu*[®] se skládá ze stovek malých krystalů sacharózy splených dohromady dextrinem.⁹ Má dobré tokové vlastnosti a kluzná látka je zapotřebí pouze nad 50% relativní vlhkostí.⁵

Přímo lisovatelná sacharosa^{5,7}

Je směsná pomocná látka, která se skládá z 95 % sacharosy a 5 % polyolu. Vyrábí se speciálním procesem krystalizace těchto dvou složek za vzniku extrémně stlačitelného cukru s příjemnou chutí. Tablety vyrobené s tímto produktem se rozpadají rychle a nejsou drobné.⁷ Používá se i pro výrobu žvýkacích tablet.⁵

Nu-Tab^{® 5}

Je přímo lisovatelná sacharosa se 4 % invertního cukru a 0,1- 0,2 % kukuřičného škrobu a stearanu hořečnatého. Má relativně velkou distribuci velikosti částic, která přispívá k dobré sypnosti.

- **Dextrosa**^{5,9}

Emdex[®]

Je sprejově krystalizující dextróza, která obsahuje 3-5 % maltosy a malé množství oligomeru glukózy.⁵ Používá se do žvýkacích tablet, protože má sladkou chuť. Má dobré vazebné vlastnosti a je mírně citlivý k mazadlům.⁹

- **Maltosa**⁷

Maltosa je nehygroskopický cukr, který je široce používán v potravinářských výrobcích.

Adventosa 100[®]

Je sprejově sušená krystalická maltosa, která se používá jako přímo lisovatelné suché pojivo do tablet. Má velmi dobré tokové a lisovací vlastnosti.⁷

- **Inulin**⁷

Sacharid, který se skládá z lineárních řetězců fruktózových jednotek spojených β -2-1 vazbou s jednotkou glukosy na konci. Používá se jako suché pojivo pro tablety připravené přímým lisováním.

*Sprejově sušený amorfni inulin*⁷

Má dobré vazebné vlastnosti, ale je velmi citlivý k mazadlům. Vzhledem k nízkému stupni polymerizace je dobře rozpustný ve vodě a podporuje rozpad tablet.

*Krystalický inulin*⁷

Může být připraven pouze s vysokým stupněm polymerizace. Je nerozpustný ve vodě a rozpad tablet je pomalý.

4.1.1.1 Mikrokrystalická celulosa^{1,12-16}

Je to čištěná, částečně depolymerizovaná celulosa, která se vyskytuje jako bílý, krystalický, porézni prášek bez chuti a zápachu. Je komerčně dostupná ve více velikostech částic a různých stupních vlhkosti, takže se liší svými vlastnostmi a použitím.¹²

Mikrokrystalická celulóza, je jedním z nejčastěji používaných suchých pojiv v přímém lisování díky jejím velmi dobrým vazebným vlastnostem. Funguje také jako rozvolňovadlo a mazadlo a má vysoký diluční potenciál. Kromě toho se používá jako plnivo v tabletách připravených vlhkou granulací.¹ Další využití je jako plnivo při výrobě kapslí.¹³ Kromě farmaceutického průmyslu se využívá i v kosmetickém a potravinářském průmyslu.¹²

Empirický vzorec: $(C_6H_{10}O_5)_n$

Molekulová hmotnost: 36 000

Sypná hustota: 0,337 g/cm³

Setřesná hustota: 0,478 g/cm³

Pravá hustota: 1,512-1,668 g/cm³

Sypnost: 1,41 g/s

Bod tání: 260-270 °C

Distribuce velikosti částic: typická střední velikost částic je 20-200 μm

Rozpustnost: slabě rozpustná v 5% roztoku hydroxidu sodného, prakticky nerozpustná ve vodě, zředěných kyselinách a většině organických rozpouštědel

Specifický povrch částic: 1,21-1,30 m²/g pro Avicel[®] PH-102

Mikrokrystalická celulóza nabízí mnoho výhodných vlastností, jako je třeba nízká chemická reaktivita v kombinaci s vynikající lisovatelností při nízkých lisovacích tlacích.¹³ Dobrá lisovatelnost je způsobena dobrou plastickou deformací, ale omezenou elastickou relaxací.¹⁴ Mikrokrystalická celulóza má však i svá omezení. Mezi její nevýhody patří nízká sypná hustota, špatné tokové vlastnosti, ztráta lisovatelnosti po vlhké granulaci a vysoká citlivost k mazadlům. Byly zavedeny alternativní druhy mikrokrystalické celulósy, které měly vylepšit některé vlastnosti, jako například zvýšit sypnou hustotu, snížit stupeň vlhkosti a zvětšit velikost částic.¹⁵ Řešením některých z funkčních problémů je „coprocessing“ mikrokrystalické celulósy s dalšími pomocnými látkami. Může se tak zlepšit funkčnost materiálů pro přímé lisování.¹³

Mikrokrytalická celuloza je stabilní, i když je hygroskopická. Jako sypký materiál by měla být uchovávána v dobře uzavřených nádobách na chladném a suchém místě. Je inkompatibilní se silnými oxidačními činidly.¹²

Vyrábí se řízenou hydrolyzou zředěných minerálních kyselin s roztoky α -celulosity. K tomuto účelu se celuloza získává ve formě drtě z rostlinných vláknitých materiálů. Po hydrolyze se hydroceluloza čistí filtrací. Vodná suspenze se poté suší ve sprejové sušárně za vzniku suchých porézních částic s různou distribucí velikosti částic.¹²

Je široce používána v perorálních lékových formách a potravinářských výrobcích, je proto považována za relativně netoxickou a nedráždivou surovinu. Požití velkého množství mikrokrytalické celulosity může způsobit projímavý účinek. Avšak při jejím použití, jako pomocné látky ve farmacii, je laxativní účinek nepravděpodobný. Úmyslné zneužití formulací obsahujících celulosu k inhalaci nebo formou injekce má za následek vznik celulosových granulomů. Při práci s mikrokrytalickou celulosou je nutné dodržovat běžná bezpečnostní opatření vzhledem k okolnostem a množství používané látky. Může dráždit oči, proto je doporučeno pracovat v rukavicích, s ochrannými brýlemi a případně i s respirátorem.¹²

Příbuzné látky:¹²

- *Mikrokrytalická celuloza a karagenan*

Filmotvorná látka tvořená kombinací těchto dvou látek.

- *Mikrokrytalická celuloza a sodná sůl karboxymethylcelulosity*

Je to bílý, hygroskopický prášek bez chuti a zápachu. Smícháním těchto dvou látek se zvýší dispergovatelnost ve vodě a vznikne tixotropní gel, který je vhodný jako suspenzní vehikulum ve farmaceutických lékových formách. Množství karboxymethylcelulosity se pohybuje mezi 8,3 % a 18,8 % v závislosti na použitém materiálu.

- *Mikrokrytalická celuloza a guarová guma*

Tato směs se používá při výrobě žvýkacích tablet.

- *Prášková celuloza*

- *Silicifikovaná mikrokrystalická celulóza (podrobněji kapitola 4.1.1.2)*

Existuje několik komerčně dostupných druhů mikrokrystalické celulózy, které se liší metodou výroby, velikostí částic, obsahem vlhkosti, sypností a dalšími fyzikálními vlastnostmi. Větší velikost částic způsobuje lepší sypnost materiálu, nižší stupeň vlhkosti umožňuje použití s materiálem citlivým na vlhkost. Vyšší hustota má zlepšit tokové vlastnosti.¹²

Řízeným rozprašováním a podmínkami sušení se může měnit distribuce velikostí částic. Mikrokrystalická celulóza byla poprvé uvedena na trh v roce 1964 společností FMC Corp. (Philadelphia, USA) pod názvem Avicel® PH ve čtyřech různých stupních velikostí částic, každý s různými vlastnostmi. Základní typy jsou Avicel® PH-101 a Avicel® PH-102. Na farmaceutickém trhu jsou k dispozici také jiné značky mikrokrystalické celulózy (např. Compricel®, Emcocel®, Pharmacel® a Vivapur®). Jako řešení známých nevýhod základních typů mikrokrystalické celulózy 101 a 102 bylo zavedeno během posledních let několik nových typů, které mají nižší obsah vlhkosti nebo lepší sypnost.¹

Tab. č. 1: **Porovnání typů mikrokrystalické celulózy Avicel® PH**¹

Stupeň	Průměrná velikost částic (µm)	Obsah vlhkosti (%)	Sypná hustota (g/cm ³)
PH-101	50	3,0-5,0	0,26-0,31
PH-102	100	3,0-5,0	0,28-0,33
PH-105	20	≤ 5,0	0,20-0,30
PH-102 SCG	150	3,0-5,0	0,28-0,34
PH-200	180	2,0-5,0	0,29-0,36
PH-301	50	3,0-5,0	0,34-0,45
PH-302	100	3,0-5,0	0,35-0,46
PH-103	50	≤ 3	0,26-0,31
PH-113	50	≤ 2	0,27-0,34
PH-112	100	≤ 1,5	0,28-0,34

SCG – speciální hrubý stupeň

Mikrokrystalická celulóza vykazuje nízkou sypnou hustotu. Tokové vlastnosti Avicelu® PH-101 jsou špatné díky malé distribuci velikosti částic a nízké sypné hustotě. Je běžně používán v kapslích a při vlhké granulaci.¹⁶ Avicel® PH-102 má lepší tokové vlastnosti, protože se jedná o směs aglomerátů a primárních částic, avšak oproti jiným

látkám je syponost pouze průměrná. Používá se jako suché pojivo v přímém lisování tablet.¹⁶ Syponost Avicelu[®] PH-103 a Avicelu[®] PH-105 je horší než u Avicelu[®] PH-101 což je přičítáno rozdílu v obsahu vlhkosti a distribuci velikosti částic. Avicel[®] PH-200 s průměrnou velikostí částic přibližně 180 μm má zlepšené tokové vlastnosti pro přímé lisování. Toto zlepšení je přičítáno kulovitým agregátům a celkově větší distribuci velikosti částic. Na druhou stranu má i své nedostatky např. vyšší citlivost k mazadlům. Avicel[®] PH-301 a Avicel[®] PH-302 mají vyšší syponou hustotu a jsou používány pro zlepšení syponosti. Lze tedy říci, že různé druhy mikrokrystalické celulosy mají různé vlastnosti, které ovlivňují lisovací a tabletovací charakteristiky výlisků.¹

4.1.1.2 Silicifikovaná mikrokrystalická celulosa^{1,2,17,18}

Silicifikovaná mikrokrystalická celulosa je relativně nová vysoce funkční farmaceutická pomocná látka. Byla vytvořena s cílem eliminovat některé nedostatky běžně známé mikrokrystalické celulosy.¹

Používá se jako plnivo pro výrobu tablet a kapslí. Silicifikovaná mikrokrystalická celulosa je kombinací suchého pojiva a kluzné látky. Vyrábí se „coprocessingem“ 98 % mikrokrystalické celulosy s 2 % koloidního oxidu křemičitého.¹

pH: 5,0-7,5

Hustota: 1,58 g/cm³

Syponá hustota: 0,31 g/cm³

Setřesná hustota: 0,39 g/cm³

Teplota tání: 260-270 °C

Obsah vlhkosti: obvykle menší než 6 %

Distribuce velikosti částic: 20-200 μm

Rozpustnost: prakticky nerozpustná ve vodě, zředěných kyselinách a většině organických rozpouštědel, částečně rozpustná v 5% roztoku hydroxidu sodného.

Silicifikovaná mikrokrystalická celulosa je poměrně stabilní, jsou-li dodržovány skladovací podmínky. Vyrábí se sprejovým sušením suspenze mikrokrystalické celulosy a

koloidního oxidu křemičitého, tak že vysušený produkt obsahuje 2 % koloidního oxidu křemičitého. Koloidní oxid křemičitý se objeví fyzikálně vázaný na povrchu a uvnitř směsi najdeme částice silicifikované mikrokrystalické celulosy. Rozsáhlé studie, používající různé spektroskopické metody, neprokázaly žádnou formu chemické interakce.¹⁷

Při práci se silicifikovanou mikrokrystalickou celulosou je potřeba dodržovat obvyklá bezpečnostní opatření přiměřená okolnostem a množství použité látky. Manipulaci s ní může doprovázet dráždivý prach. Je dobré používat ochranné pomůcky, jako jsou brýle, rukavice a maska.¹⁷

*Výhody silicifikované mikrokrystalické celulosy*¹⁸

Silicifikovaná mikrokrystalická celuloza je vysoce funkční pomocná látka. Má schopnost významně zlepšit efektivitu využití nákladů, času a následně zlepšit kvalitu pevné lékové formy. Na rozdíl od jiných pomocných látek má vysokou vnitřní funkčnost, vysokou lisovatelnost, dobrou sypnost a funguje i jako dobré mazadlo. Při zapracování léčivé látky poskytuje dobrou sypnost, lisovatelnost a obsahovou stejnoměrnost tablet.¹⁸

Technologie Prosolv[®]^{1,18}

Silicifikovanou mikrokrystalickou celulosu vyrábí JRS Pharma (SRN) pod názvem Prosolv[®] SMCC.¹ Prosolv[®] SMCC je patentovaná technologie, která vytváří portfolio vysoce funkčních pomocných látek. Je to synergický proces, který zpracovává pomocné a aktivní látky, jako je mikrokrystalická celuloza a koloidní oxid křemičitý. V této kombinaci dvou pomocných látek je koloidní oxid křemičitý přidán a dispergován ve vodné suspenzi mikrokrystalické celulosy a společně se suší. Vznikne dokonalá směs známá pod názvem Prosolv[®] SMCC (silicifikovaná mikrokrystalická celuloza). Celková analýza prokázala, že Prosolv[®] SMCC neobsahuje žádné jiné složky nebo kovalentní vazby. Koloidní oxid křemičitý jednoduše přilne na povrch celulóзовého polymeru a dochází k silicifikaci. Je značně rozptýlen a rovnoměrně distribuován v celé celuloze což je jedna z hlavních výhod Prosolvu[®]. S větší silicifikací se zvětšuje i povrch. Ve výsledku má Prosolv čtyřikrát větší povrch než mikrokrystalická celuloza. Díky tomu má Prosolv lepší sypnost, lisovatelnost, stejnoměrnost obsahu léčivé látky a stabilitu při formulování.¹⁸

Prosolv je k dispozici ve dvou stupních velikosti částic, Prosolv[®] SMCC 50 a Prosolv[®] SMCC 90.¹ Sypnost Prosolvu[®] SMCC 90 se rovná stupni mikrokrystalické celulosy AVICEL[®] PH-102.

*Lokalizace oxidu křemičitého v silicifikované mikrokrystalické celuloze*²

Povrch silicifikované mikrokrystalické celulosy byl studován pomocí rastrovacího elektronového mikroskopu pro studium morfologie částic a elektronovou mikroanalytickou sondou k poskytnutí informací o elementárním složení materiálu. Zjistilo se, že oxid křemičitý se primárně nachází na povrchu částic silicifikované mikrokrystalické celulosy. Nicméně v některých případech byl detekován i ve vnitřních oblastech částic silicifikované mikrokrystalické celulosy. Některý z vnitřně umístěného oxidu křemičitého je přítomen jako důsledek silicifikace nebo agregace částic. Silicifikací se tedy mění mikroskopické povrchové vlastnosti mikrokrystalické celulosy. Může tak být ovlivněna např. pevnost mezifázové interakce se stearanem hořečnatým.²

4.1.2 Koloidní oxid křemičitý^{19,20,21}

Koloidní oxid křemičitý je široce využíván ve farmaceutických, kosmetických a potravinářských produktech. Ve farmaceutické technologii se používá jako adsorbent, látka protispékavá, stabilizátor suspenzí, rozvolňovadlo nebo jako látka zvyšující viskozitu. Ve výrobě tablet se používá také jako kluzná látka, protože díky velkému specifickému povrchu zajišťuje dobré tokové vlastnosti.¹⁹

Koloidní oxid křemičitý je submikroskopický mikronizovaný oxid křemičitý s velikostí částic okolo 15 nm. Je to lehký modrobílý zbarvený amorfnní prášek bez chuti a zápachu.

pH: 3,5-4,4

Sypná hustota: 0,029-0,042 g/cm³

Setřesná hustota: 0,05-0,12 g/cm³

Index lomu: 1,46

Specifický povrch částic: 200-400 m²/g

Distribuce velikosti částic: 7-16 nm a primární částice mohou vytvářet aglomeráty o velikosti 10-200μm

Rozpustnost: Prakticky nerozpustný v organických rozpouštědlech, vodě a kyselinách s výjimkou kyseliny fluorovodíkové, rozpustný v horkých roztocích alkalického hydroxidu.

Koloidní oxid křemičitý je hygroskopický, ale může adsorbovat velké množství vody, aniž by došlo k jeho zkapalnění. Musí být skladován v dobře uzavřených nádobách. Některé druhy koloidního oxidu křemičitého mají hydrofobní povrchovou úpravu, která výrazně minimalizuje jejich hygroskopicitu. Koloidní oxid křemičitý je inkompatibilní s preparáty diethylstilbestrolu.¹⁹

Koloidní oxid křemičitý je připravován parní hydrolyzou chlorosilany např. chloridem křemičitým na 1800 °C za použití hydrooxygenového plamene.¹⁹

Je široce využíván v perorálních a topických farmaceutických přípravcích jako netoxická a nedráždivá látka. Jako přísada v intraperitoneální nebo podkožní injekci však může vyvolat dráždivou reakci v okolí vpichu nebo vznik granulomů. Neměl by proto být obsažen v přípravcích pro parenterální použití.¹⁹

Při manipulaci s koloidním oxidem křemičitým by měla být dodržena základní bezpečnostní opatření, doporučeno je používat ochranné brýle a rukavice. Vdechování částic může dráždit dýchací trakt, a proto je vhodné použít ochrannou masku.

Koloidní oxid křemičitý má za následek prodloužení doby rozpadu tablet obsahujících silicifikovanou mikrokrytalickou celulosu v důsledku snížení příjmu vody do tablet.²⁰

Aerosil se vyskytuje v několika formách např.:²¹

- **Aerosil[®] 200**

Je to hydrofilní mikronizovaný oxid křemičitý se specifickým povrchem 200 m²/g. Používá se ke zlepšení tokových vlastností farmaceutických prášků.

- **Aerosil[®] 255**

je to hydrofilní mikronizovaný oxid křemičitý se specifickým povrchem 255 m²/g. Používá se ke zlepšení tokových vlastností farmaceutických prášků.

- **Aerosil[®] 300**

Je to hydrofilní mikronizovaný oxid křemičitý se specifickým povrchem 300 m²/g. Byl vytvořen pro aplikace, které vyžadují velmi vysoký specifický povrch.

4.1.3 Stearan hořečnatý²²

Stearan hořečnatý je široce využíván v kosmetickém, potravinářském a farmaceutickém průmyslu, kde je primárně používán jako mazadlo. Pro výrobu tablet se používá v koncentracích 0,25% - 5,0%.

Stearan hořečnatý je velmi jemný, lehký, bílý, vysrážený nebo mletý, nehmataelný prášek slabě zápachající po kyselině stearové s charakteristickou chutí. Má nízkou sypnou hustotu. Prášek je mastný na dotek a snadno přilne k pokožce. Vysoce čištěný stearan hořečnatý byl izolován jako trihydrát, dihydrát a anhydrid.

Sypná hustota: 0,159 g/cm³

Setřesná hustota: 0,286 g/cm³

Pravá hustota: 1,092 g/cm³

Sypnost: špatně sypný kohezivní prášek

Bod tání: 117-150 °C (komerční vzorky); 126-130 °C (vysoce čištěný stearan hořečnatý)

Rozpustnost: prakticky nerozpustný v ethanolu, etheru a vodě; mírně rozpustný v horkém benzenu a ethanolu 95%

Specifický povrch: 1,6-14.8 m²/g

Stearan hořečnatý je stabilní látka a měl by být skladován v dobře uzavřených nádobách na chladném a suchém místě. Je inkompatibilní se silnými kyselinami, zásadami a železitými solemi. Nesmí se míchat se silně oxidujícími materiály.

Připravuje se buď interakcí vodných roztoků chloridu hořečnatého se stearem sodným nebo interakcí hydroxidu, oxidu nebo uhličitanu hořečnatého s kyselinou stearovou při zvýšených teplotách. Stearan hořečnatý je široce používaná farmaceutická pomocná látka a je obecně považován za netoxický po perorálním podání. Nicméně perorální podání velkého množství může působit projímavě nebo podráždit sliznice. Při manipulaci se stearem hořečnatým by měly být dodržovány základní bezpečnostní opatření. Je doporučeno chránit si oči brýlemi a pracovat v rukavicích. Nadměrné vdechování prachu stearanu hořečnatého může způsobit kašel až dušení. Je tedy vhodné s ním pracovat v dobře větrané místnosti a případně použít respirátor.²²

4.2 Vliv mazadel na pevnost přímo lisovaných tablet^{3,7,23}

Mazadla se obvykle přidávají do tabletoviny, aby snížily tření při lisování. Jejich přítomnost však může způsobit i nežádoucí změny vlastností tablet.³ Přidání mazadla do tabletoviny může snížit pevnost tablet.⁷ Dále mohou způsobit prodloužení doby rozpadu tablet a snížení rychlosti disoluce. Velikost účinku mazadla na vlastnosti tablet závisí na velkém počtu faktorů např. na druhu a vlastnostech mazadla, na povaze a vlastnostech ostatních složek tablety a na podmínkách zpracování tabletoviny.³

Stearan hořečnatý tvoří film kolem velkého počtu částic během procesu mísení. Tento film interferuje s vazebnými vlastnostmi velkého množství částic tím, že působí jako fyzikální bariéra. Výrazný pokles destrukční síly při prodloužení mísicího času lze vidět u mikrokrytalické celulosy (Avicel[®] PH-102), práškové celulosy (Elcema[®] G250), stlačitelného škrobu (STARCH[®] 1500) a u síranu vápenatého (Compactrol[®]). Na druhou stranu vazebné vlastnosti dvou druhů fosforečnanu vápenatého dihydrátu nejsou ovlivněny smícháním se stearanem hořečnatým.³

Tvorba filmu během mísení³

Po přidání práškového mazadla k tabletovině a smíchání v mísícím zařízení je mazadlo distribuováno jako volná frakce, nebo jako povrchový film na nosném materiálu pokud je mazadlo náchylné k deaglomeraci. Prodloužením doby mísení bude převedeno více mazadla z volné frakce na povrchový film. Snížení pevnosti tablet s nárůstem doby mísení tabletoviny s mazadlem je způsobeno tvorbou tohoto filmu, který interferuje s vazbou částic.

Faktory ovlivňující tvorbu filmu mazadla a pevnost tablet:³

- povaha a vlastnosti suchého pojiva
 - velikost částic a tokové vlastnosti suchých pojiv mají vliv na rychlost tvorby filmu mazadla
 - větší částice s lepší sypaností snižují pevnost tablet
 - pro vyjádření citlivosti suchého pojiva na přídavek mazadla existuje hodnota LSR („lubricant sensitivity ratio”), kterou lze vypočítat podle vzorce (1) :

$$\text{LSR} = \frac{\text{BFu} - \text{BF1}}{\text{BFu}} \quad (1)$$

BFu.....pevnost tablet bez mazadla

BF1.....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.²³

- Koncentrace a specifický povrch mazadla
 - nízká koncentrace mazadla je výhodnější, protože film se bude tvořit pomaleji, a proto nedojde k tak velkému snížení mechanické pevnosti tablet jako při použití vyšších koncentrací mazadla
 - velké částice mazadla zpomalují proces tvorby filmu
 - větší specifický povrch částic mazadla snižuje pevnost tablet
- Přítomnost dalších pomocných látek ve směsi
 - např. přídavek SiO₂ kompetitivně inhibuje vazebná místa, a proto nedojde k tak velkému snížení pevnosti tablet
- Doba a intenzita mísení
 - po delší době mísení se obecně sníží pevnost v tahu
- Typ, velikost a obsah mixéru

5 Experimentální část

5.1 Použité suroviny

Prosolv[®] SMCC 90 (JRS PHARMA GmbH + Co.KG, SRN), č. šarže: P9S2404

silicifikovaná mikrokrystalická celulóza

průměrná velikost částic: 110 μm

Avicel[®] PH-102 (FMC Corp., USA), č. šarže: 7908c

mikrokrystalická celulóza

průměrná velikost částic: 100 μm

Aerosil[®] 200 (EVONIK INDUSTRIES AG, SRN), č. šarže: 3152070113

koloidní oxid křemičitý

specifický povrch: 200 m²/g

Aerosil[®] 255 (EVONIK INDUSTRIES AG, SRN), č. šarže: 3152082015

koloidní oxid křemičitý

specifický povrch: 255 m²/g

Stearan hořčnatý (Acros organics, USA), č. šarže: A 011241701

specifický povrch: 1,6083 m²/g

5.2 Použité přístroje

Analytické váhy AND HR-120

Výrobce: A&D Company, Limited, Japonsko

Analytické váhy s váživostí do 120 g a citlivostí 0,1 mg

Digitální váhy KERN 440-33N

Výrobce: GOTTL KERN & SOHN GmbH, Německo

Digitální váhy s váživostí do 200g a citlivostí 0,01 g

Mísící krychle KB 15S

Výrobce: Fy Erweka, SRN

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

Materiálový testovací stroj T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell

Výrobce: Zwick GmbH & Co, SRN

Zařízení, které vyvíjí sílu v tlaku i tahu do 50 kN při kontinuálně měnitelné rychlosti zatěžování. Pro lisování tablet na tomto stroji bylo použito zvláštního přípravku složeného z matrice s dvojitým pláštěm a zajišťovací součástí horního a dolního lisovacího trnu.

Schleunigerův přístroj pro měření pevnosti a rozměrů tablet Tablet Tester M8

Výrobce: K. Schleuniger & Co., Solothurn, Švýcarsko

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

Přístroj pro stanovení doby rozpadu tablet a tobolek Erweka ZT 301

Výrobce: Fy Erweka, SRN

Zařízení na stanovení doby rozpadu tablet dle požadavků ČL 2009.

IČ spektrofotometr NICOLET In 10 MX

Výrobce: ThermoScientific, USA

Zařízení umožňující mapování homogenity složek v tabletě.

5.3 Postup práce

Nejprve byly z daných surovin připraveny jednotlivé tabletoviny. Na materiálovém testovacím stroji Zwick byly z těchto tabletovin lisovány tablety, zároveň byl hodnocen energetický profil lisovacího procesu. U vzniklých tablet se dále měřila pevnost tablet v tahu a doba rozpadu. U tablet se stearanem hořečnatým se ještě provádělo mapování struktury homogenity tablet. Výsledky byly vloženy do tabulek a statisticky a graficky zpracovány.

5.3.1 Příprava tabletovin

Celkem bylo použito 16 tabletovin následujícího složení:

Tabletoviny bez stearanu hořečnatého:

- Prosolv[®] SMCC 90
- Avicel[®] PH-102
- Avicel[®] PH-102 + 2 % Aerosilu[®] 200
- Avicel[®] PH-102 + 2 % Aerosilu[®] 255

Tabletoviny se stearanem hořečnatým:

- Prosolv[®] SMCC 90 + 1 % stearanu hořečnatého; (2,5' 17 ot/ min)
- Prosolv[®] SMCC 90 + 1 % stearanu hořečnatého; (5' 17 ot/ min)
- Prosolv[®] SMCC 90 + 1 % stearanu hořečnatého; (2,5' 34 ot/ min)
- Avicel[®] PH-102 + 1 % stearanu hořečnatého; (2,5' 17 ot/ min)
- Avicel[®] PH-102 + 1 % stearanu hořečnatého; (5' 17 ot/ min)
- Avicel[®] PH-102 + 1 % stearanu hořečnatého; (2,5' 34 ot/ min)
- Avicel[®] PH-102 + 2 % Aerosilu[®] 200 + 1 % stearanu hořečnatého; (2,5' 17 ot/ min)
- Avicel[®] PH-102 + 2 % Aerosilu[®] 200 + 1 % stearanu hořečnatého; (5' 17 ot/ min)
- Avicel[®] PH-102 + 2 % Aerosilu[®] 200 + 1 % stearanu hořečnatého; (2,5' 34 ot/ min)
- Avicel[®] PH-102 + 2 % Aerosilu[®] 255 + 1 % stearanu hořečnatého; (2,5' 17 ot/ min)
- Avicel[®] PH-102 + 2 % Aerosilu[®] 255 + 1 % stearanu hořečnatého; (5' 17 ot/ min)
- Avicel[®] PH-102 + 2 % Aerosilu[®] 255 + 1 % stearanu hořečnatého; (2,5' 34 ot/ min)

Tabletoviny s příslušným Aerosilem byly připraveny tak že se nejprve suché pojivo mísilo 2 min s Aerosilem v mísící krychli. Poté byly v melaminové třence narušeny aglomeráty Aerosilu a směs se prosítovala přes síto 300 µm. Nakonec byla směs vrácena do mísící krychle, kde se mísila dalších pět minut. Rychlost mísení byla 17 ot/min.

Pokud byl přítomen stearan hořečnatý, přidával se k tabletovině až nakonec a mísil se za podmínek, které jsou uvedeny u jednotlivých tabletovin.

Množství připravených směsí bylo 50 g u tabletovin bez stearanu hořečnatého a 20 g u tabletovin se stearanem hořečnatým.

5.3.2 Lisování tablet a energetické hodnocení lisovacího procesu

Tabletoviny byly lisovány na materiálovém testovacím stroji T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell. Tabletovina byla po navážení kvantitativně nasypána do matrice se zasunutým dolním lisovacím trnem, který byl upevněn jisticím čepem. Následně byla tabletovina v matrici lehce sklepána a shora byl volně zasunut horní lisovací trn. Takto připravená matrice s tabletovinou byla vložena mezi čelisti materiálového testovacího stroje a při požadované nastavené lisovací síle byly vylisovány tablety tlakem na horní trn. Rychlost posunu horního lisovacího trnu byla 40 mm/min, předzatížení bylo 2 N, rychlost předzatížení byla 2 mm/s. Poté byla matrice vyjmuta a po odstranění jisticího čepu a odstranění dolního lisovacího trnu byla tlakem na horní lisovací trn vytlačena tableta. Po každém lisování byla matrice důkladně očištěna.

Pro lisování byly zvoleny tři lisovací síly 2,5 kN 3 kN a 3,5 kN. Tablety, které obsahovaly stearan hořečnatý, byly lisovány pouze při nejvyšší lisovací síle 3,5 kN. Od každé tabletoviny se lisovalo 16 tablet pro každou lisovací sílu (10 tablet pro testování pevnosti a 6 tablet pro zjištění doby rozpadu). Vylisované tablety byly ploché s rovnými hranami a bez půlící rýhy. Jejich průměr byl 13,0 mm a hmotnost $0,5000 \pm 0,0010$ g. Vždy u prvních 10 tablet, které byly zároveň testovány na pevnost, se navíc během lisování provádělo energetické hodnocení lisovacího procesu pomocí záznamu „síla – dráha“.²⁴

Jednalo se o tyto veličiny:

- energie E1 [J] - energie spotřebovaná na tření během lisovacího procesu
- energie E2 [J] - vyjadřuje energii akumulovanou v tabletě po vylisování
- energie E3 [J] - charakterizuje energii uvolněnou během dekomprese (složka elastické energie)
- energie Emax [J] - je součtem energií E1, E2 a E3
- energie Elis [J] - energie lisování je součet E2 a E3
- plasticita Pl [%] - která je podílem energie akumulované tabletou a energie lisování

5.3.3 Měření destrukční síly a výpočet pevnosti tablet v tahu

Destrukční síla se měřila na Schleunigrově přístroji. Měření probíhalo nejdříve po 24 hodinách od vylisování a to vždy u deseti tablet od každé lisovací síly. Nejprve byla tableta vložena do přístroje axiálně a změřena její výška, poté byla tableta vložena radiálně, změřil se její průměr a došlo k rozdrčení tablety pomocí dvou čelistí, z nichž jedna se pohybuje směrem k druhé. Zaznamenávala se síla v Newtonech potřebná k destrukci tablety.

Pevnost tablet v tahu byla vypočítána dle následujícího vzorce (2):²⁵

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

RP..... radiální pevnost [MPa]

DS..... destrukční síla [N]

d..... průměr tablety [mm]

h..... výška tablety [mm]

5.3.4 Měření doby rozpadu tablet

K měření doby rozpadu tablet byl použit přístroj pro stanovení doby rozpadu tablet Erweka ZT 301 dle požadavků ČL 2009.²⁶ Měření bylo provedeno nejdříve za 24 hodin od vylisování tablety. Bylo použito 6 tablet od každé lisovací síly.

Lázeň obsahovala čištěnou vodu zahřátou na 37 ± 1 °C. Tablety byly umístěny v košíčku se šesti trubicemi se sítí na spodní části. Do každé trubice byla vložena jedna tableta. Poté byl spuštěn pohyb košíčku a začal se odpočítávat čas. Pomocí svislého pohybu košíčku docházelo k pohybu tablety v trubici. V okamžiku úplného rozpadu tablety tj. na síťce v dolní části trubice nebyl žádný zbytek tablety, byl zaznamenán čas. Experiment byl ukončen v okamžiku, kdy se rozpadla poslední tableta. Voda v lázni byla vyměněna a vytemperována na požadovanou teplotu pro následující měření.

5.3.5 Mapování homogenity tablet

Tato část experimentu byla prováděna ve společnosti Zentiva Group, a.s. na přístroji Ič spektrofotometr NICOLET iN 10MX.

Postup přípravy tablet:

Skenování struktury tablet bylo provedeno pouze u tabletovin se stearanem hořečnatým. Nejprve byl povrch tablety seříznut ostrým nožem. Poté byla na podložní skříčko umístěna lepicí páska a na ní přilepeny tři tablety. Takto připravený vzorek byl umístěn do přístroje, který vyhotovil jednotlivé scany.

Spektra byla měřena v reflexním modu a pro každé spektrum byl nasbírán jeden scan. Prostorové rozlišení bylo zvoleno 30x30 μm a rastr 100x100 bodů. Program, se kterým jsme experiment prováděli, byl OMNIC PICTA verze 1.0.

5.3.6 Statistické zhodnocení výsledků

Naměřené a vypočítané hodnoty byly zaznamenány do tabulek, statisticky a graficky zpracovány. Hodnoty energií a plasticity byly zpracovány počítačovým programem testXpert V 9.01 během lisování. Hodnoty z měření pevnosti a doby rozpadu tablet byly zpracovány pomocí počítačových programů Excel a QC Expert. V případě nejednoznačného rozdílu v hodnotách byl použitý nepárový t-test na hladině významnosti 0,05.

6 Tabulky, grafy a obrázky

6.1 Vysvětlivky k tabulkám a grafům

h.....	výška tablet
F.....	destrukční síla
P, PT.....	pevnost tablet v tahu
E1.....	energie spotřebovaná na tření během lisovacího procesu
E2.....	energie akumulovaná v tabletě po vylisování
E3.....	energie uvolněná během dekomprese
E _{max}	maximální energie je součet energií E1, E2 a E3
E _{lis}	energie lisování je součet E2 a E3
Pl.....	plasticita
S _{E1}	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr energie spotřebované na tření
S _{E2}	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr energie akumulované v tabletě
S _{E3}	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr energie uvolněné při dekompresi
S _{E_{max}}	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr energie maximální
S _{E_{lis}}	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr energie lisování
S _{Pl}	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr plasticity
S _P	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr pevnosti
S _{DR}	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr doby rozpadu

DR..... doba rozpadu
IS_P..... interval spolehlivosti pro průměr pevnosti
IS_{DR}..... interval spolehlivosti pro průměr doby rozpadu
LS..... lisovací síla
A 200..... Aerosil® 200
A 255..... Aerosil® 255
st.....stearan hořčnatý

6.2 Tabulky

6.2.1 Energetické hodnocení lisovacího procesu

Tab. č. 2: Hodnoty energií E1, E2, E3

Tabletoviny bez stearanu hořčnatého

Tabletovina	LS [kN]	E1[J]		E2[J]		E3[J]	
		Ø	s _{E1}	Ø	s _{E2}	Ø	s _{E3}
Prosolv SMCC 90	2,5	2,030	0,101	3,414	0,034	0,239	0,010
Prosolv SMCC 90	3	6,967	0,158	3,998	0,046	0,299	0,005
Prosolv SMCC 90	3,5	8,593	0,108	4,609	0,032	0,363	0,006
Avicel PH-102	2,5	2,086	0,066	3,190	0,019	0,245	0,003
Avicel PH-102	3	2,880	0,084	3,824	0,025	0,304	0,006
Avicel PH-102	3,5	4,245	0,146	4,423	0,028	0,370	0,005
Avicel PH-102 + 2 % A 200	2,5	2,075	0,068	3,050	0,028	0,221	0,009
Avicel PH-102 + 2 % A 200	3	2,732	0,124	4,127	0,062	0,276	0,004
Avicel PH-102 + 2 % A 200	3,5	3,577	0,205	4,850	0,061	0,330	0,003
Avicel PH-102 + 2 % A 255	2,5	1,867	0,064	3,449	0,020	0,212	0,003
Avicel PH 102 + 2 % A 255	3	2,326	0,092	4,174	0,045	0,268	0,003
Avicel PH-102 + 2 % A 255	3,5	3,533	0,166	4,716	0,098	0,333	0,008

Tab. č. 3: **Hodnoty energií Emax, Elis a plasticity PI**

Tabletoviny bez stearanu hořčnatého

Tabletovina	LS [kN]	Emax[J]		Elis[J]		PI [%]	
		Ø	S _{Emax}	Ø	S _{Elis}	Ø	S _{PI}
Prosolv SMCC 90	2,5	5,680	0,120	3,650	0,030	93,440	0,310
Prosolv SMCC 90	3	11,260	0,130	4,300	0,050	93,040	0,130
Prosolv SMCC 90	3,5	13,570	0,120	4,970	0,040	92,700	0,100
Avicel PH-102	2,5	5,520	0,060	3,430	0,020	92,870	0,100
Avicel PH-102	3	7,010	0,070	4,130	0,030	92,630	0,120
Avicel PH-102	3,5	9,040	0,140	4,790	0,030	92,280	0,100
Avicel PH-102 + 2 % A 200	2,5	5,350	0,090	3,270	0,030	93,240	0,240
Avicel PH-102 + 2 % A 200	3	7,140	0,160	4,400	0,060	93,730	0,150
Avicel PH-102 + 2 % A 200	3,5	8,760	0,250	5,180	0,060	93,64	0,090
Avicel PH-102 + 2 % A 255	2,5	5,530	0,080	3,660	0,020	94,220	0,100
Avicel PH-102 + 2 % A 255	3	6,770	0,110	4,440	0,040	93,970	0,100
Avicel PH-102 + 2 % A 255	3,5	8,580	0,230	5,050	0,090	93,400	0,250

Tab. č. 4: Hodnoty energií E1, E2, E3

Tabletoviny se stearanem hořčnatým

Tabletovina Podmínky mísení	LS [kN]	E1[J]		E2[J]		E3[J]	
		Ø	SE1	Ø	SE2	Ø	SE3
Prosolv SMCC 90 + 1 % st 2,5' 17 ot/min	3,5	3,802	0,087	4,549	0,028	0,382	0,007
Prosolv SMCC 90 + 1 % st 5' 17 ot/min	3,5	3,857	0,093	4,550	0,021	0,383	0,004
Prosolv SMCC 90 + 1 % st 2,5' 34 ot/min	3,5	4,255	0,130	4,552	0,034	0,385	0,004
Avicel PH-102 + 1 % st 2,5' 17 ot/min	3,5	3,522	0,106	4,371	0,038	0,374	0,004
Avicel PH-102 + 1 % st 5' 17 ot/min	3,5	3,236	0,104	4,251	0,023	0,375	0,006
Avicel PH-102 + 1 % st 2,5' 34 ot/min	3,5	3,259	0,151	4,214	0,042	0,372	0,004
Avicel PH-102 + 2 % A 200 + 1 % st 2,5' 17 ot/min	3,5	4,475	0,126	4,703	0,023	0,378	0,004
Avicel PH-102 + 2 % A 200 + 1 % st 5' 17 ot/min	3,5	3,021	0,083	4,253	0,015	0,370	0,003
Avicel PH-102 + 2 % A 200 + 1 % st 2,5' 34 ot/min	3,5	3,319	0,080	4,272	0,013	0,372	0,004
Avicel PH-102 + 2 % A 255 + 1 % st 2,5' 17 ot/min	3,5	4,334	0,092	4,681	0,017	0,376	0,004
Avicel PH 102 + 2 % A 255 + 1 % st 5' 17 ot/min	3,5	4,511	0,155	4,638	0,020	0,374	0,004
Avicel PH-102 + 2 % A 255 + 1 % st 2,5' 34 ot/min	3,5	4,483	0,115	4,645	0,028	0,375	0,003

Tab. č. 5: Hodnoty energií Emax, Elis a plasticity PI

Tabletoviny se stearanem hořčnatým

Tabletovina Podmínky mísení	LS [kN]	Emax[J]		Elis[J]		PI [%]	
		Ø	S _{Emax}	Ø	S _{Elis}	Ø	S _{PI}
Prosolv SMCC 90 + 1 % st 2,5' 17 ot/min	3,5	8,730	0,090	4,930	0,030	92,260	0,090
Prosolv SMCC 90 + 1 % st 5' 17 ot/min	3,5	8,790	0,090	4,930	0,020	92,230	0,080
Prosolv SMCC 90 + 1 % st 2,5' 34 ot/min	3,5	9,190	0,140	4,940	0,030	92,200	0,100
Avicel PH-102 + 1 % st 2,5' 17 ot/min	3,5	8,270	0,080	4,750	0,040	92,110	0,110
Avicel PH-102 + 1 % st 5' 17 ot/min	3,5	7,860	0,100	4,630	0,030	91,880	0,100
Avicel PH-102 + 1 % st 2,5' 34 ot/min	3,5	7,840	0,170	4,590	0,040	91,890	0,090
Avicel PH-102 + 2 % A 200 + 1 % st 2,5' 17 ot/min	3,5	9,560	0,120	5,080	0,030	92,570	0,050
Avicel PH-102 + 2 % A 200 + 1 % st 5' 17 ot/min	3,5	7,640	0,090	4,620	0,020	92,000	0,060
Avicel PH-102 + 2 % A 200 + 1 % st 2,5' 34 ot/min	3,5	7,960	0,070	4,640	0,010	92,000	0,090
Avicel PH-102 + 2 % A 255 + 1 % st 2,5' 17 ot/min	3,5	9,390	0,090	5,060	0,020	92,570	0,060
Avicel PH-102 + 2 % A 255 + 1 % st 5' 17 ot/min	3,5	9,520	0,160	5,010	0,020	92,540	0,050
Avicel PH-102 + 2 % A 255 + 1 % st 2,5' 34 ot/min	3,5	9,500	0,120	5,020	0,030	92,530	0,080

6.2.2 Pevnost tablet v tahu

Tabletoviny bez stearanu hořčnatého: tabulky 6-17

Tab. č. 6: PT - Prosolv SMCC 90; lisovací síla 2,5 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{\sigma}_p = 0,8256$ $s_p = 0,0191$ $IS_p = 0,0136$
4,78	77	0,7893	
4,73	80	0,8287	
4,73	81	0,8390	
4,72	80	0,8304	
4,83	82	0,8318	
4,86	80	0,8065	
4,85	80	0,8082	
4,83	82	0,8318	
4,84	83	0,8402	
4,82	84	0,8539	

Tab. č. 7: PT - Prosolv SMCC 90; lisovací síla 3 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{\sigma}_p = 1,0135$ $s_p = 0,0332$ $IS_p = 0,0237$
4,71	95	0,9882	
4,69	98	1,0238	
4,62	102	1,0817	
4,63	95	1,0053	
4,78	97	0,9943	
4,64	98	1,0348	
4,64	91	0,9609	
4,66	95	0,9988	
4,64	96	1,0137	
4,67	99	1,0387	

Tab. č. 8: PT - Prosolv SMCC 90; lisovací síla 3,5 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	
4,43	110	1,2166	$\bar{\sigma}_p = 1,2493$ $s_p = 0,0414$ $IS_p = 0,0296$
4,44	117	1,2911	
4,42	115	1,2748	
4,44	113	1,2470	
4,36	116	1,3036	
4,45	114	1,2552	
4,41	113	1,2554	
4,45	110	1,2111	
4,45	106	1,1671	
4,45	116	1,2772	

Tab. č. 9: PT - Avicel PH-102; lisovací síla 2,5 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	
4,76	72	0,7411	$\bar{\sigma}_p = 0,7338$ $s_p = 0,0315$ $IS_p = 0,0225$
4,67	73	0,7659	
4,66	75	0,7886	
4,74	72	0,7442	
4,70	70	0,7297	
4,74	70	0,7236	
4,74	73	0,7546	
4,80	67	0,6839	
4,76	68	0,6999	
4,76	69	0,7102	

Tab. č. 10: PT - Avicel PH-102; lisovací síla 3 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	
4,52	89	0,9647	$\emptyset_p = 0,9935$ $s_p = 0,0667$ $IS_p = 0,0477$
4,52	86	0,9322	
4,43	92	1,0175	
4,41	94	1,0444	
4,44	92	1,0152	
4,38	93	0,2601	
4,40	87	0,9688	
4,42	95	1,0531	
4,57	79	0,8469	
4,45	96	1,0569	

Tab. č. 11: PT - Avicel PH-102; lisovací síla 3,5 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	
4,28	116	1,3279	$\emptyset_p = 1,2948$ $s_p = 0,0347$ $IS_p = 0,0249$
4,33	109	1,2334	
4,30	113	1,2876	
4,31	109	1,2391	
4,27	113	1,2967	
4,25	116	1,3373	
4,24	113	1,3058	
4,26	113	1,2996	
4,26	115	1,3227	
4,28	114	1,3050	

Tab. č. 12: PT - Avicel PH-102 + 2 % A 200; lisovací síla 2,5 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]
4,89	42	0,4208
4,88	40	0,4016
4,90	39	0,390
4,91	41	0,4091
4,90	41	0,410
4,92	38	0,3784
4,98	42	0,4132
4,94	39	0,3868
4,94	40	0,3967
4,87	41	0,4125

$\bar{\sigma}_p = 0,4017$
 $s_p = 0,0136$
 $IS_p = 0,0097$

Tab. č. 13: PT - Avicel PH-102 + 2 % A 200; lisovací síla 3 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]
4,63	53	0,5609
4,66	52	0,5467
4,47	47	0,5152
4,69	49	0,5119
4,73	48	0,4972
4,63	50	0,5291
4,67	50	0,5246
4,69	49	0,5119
4,62	51	0,5409
4,64	54	0,5702

$\bar{\sigma}_p = 0,5306$
 $s_p = 0,0234$
 $IS_p = 0,0167$

Tab. č. 14: PT - Avicel PH-102 + 2 % A 200; lisovací síla 3,5 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{\sigma}_p = 0,6968$ $s_p = 0,0200$ $IS_p = 0,0143$
4,42	63	0,6984	
4,41	62	0,6888	
4,45	62	0,6826	
4,40	63	0,7015	
4,48	63	0,6890	
4,45	61	0,6716	
4,45	62	0,6826	
4,42	66	0,7316	
4,45	63	0,6936	
4,42	66	0,7316	

Tab. č. 15: PT - Avicel PH-102 + 2 % A 255; lisovací síla 2,5 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{\sigma}_p = 0,3944$ $s_p = 0,0146$ $IS_p = 0,010$
4,95	40	0,3959	
4,98	39	0,3837	
4,98	38	0,3739	
4,89	40	0,4008	
4,88	42	0,4217	
4,94	39	0,3868	
4,88	40	0,4016	
4,95	39	0,3860	
4,98	39	0,3837	
4,88	41	0,4116	

Tab. č. 16: PT - Avicel PH-102 + 2 % A 255; lisovací síla 3 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	
4,67	51	0,5351	$\bar{\sigma}_p = 0,5386$ $s_p = 0,0469$ $IS_p = 0,0336$
4,65	54	0,5690	
4,66	53	0,5572	
4,66	50	0,5257	
4,69	50	0,5223	
4,61	54	0,5739	
4,63	52	0,5503	
4,65	50	0,5268	
4,69	49	0,5119	
4,65	49	0,5163	

Tab. č. 17: PT - Avicel PH-102 + 2 % A 255; lisovací síla 3,5 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	
4,40	69	0,7683	$\bar{\sigma}_p = 0,7695$ $s_p = 0,0469$ $IS_p = 0,0336$
4,42	63	0,6984	
4,33	69	0,7808	
4,42	66	0,7316	
4,34	68	0,3224	
4,41	65	0,7222	
4,30	73	0,8318	
4,28	70	0,8013	
4,30	66	0,7520	
4,29	74	0,8451	

Tabletoviny se stearanem hořečnatým; různé podmínky mísení: tabulky 18-29

Tab. č. 18: PT - Prosolv SMCC 90 + 1 % st, 2,5' 17 ot/min; lisovací síla 3,5 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	
4,31	101	1,1482	$\varnothing_p = 1,2115$ $s_p = 0,0393$ $IS_p = 0,0281$
4,21	102	1,1871	
4,28	102	1,1677	
4,21	106	1,2336	
4,25	105	1,2105	
4,23	108	1,2509	
4,27	104	1,1933	
4,29	107	1,2220	
4,23	106	1,2278	
4,25	111	1,2796	

Tab. č. 19: PT - Prosolv SMCC 90 + 1 % st, 5' 17 ot/min; lisovací síla 3,5 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	
4,31	98	1,1141	$\varnothing_p = 1,1593$ $s_p = 0,0267$ $IS_p = 0,0191$
4,26	99	1,1386	
4,31	102	1,1595	
4,28	102	1,1677	
4,26	101	1,1616	
4,26	101	1,1616	
4,24	103	1,1902	
4,25	104	1,1989	
4,24	102	1,1786	
4,30	99	1,1280	

Tab. č. 20: PT - Prosolv SMCC 90 + 1 % st, 2,5' 34 ot/min; lisovací síla 3,5 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{\sigma}_p = 1,1441$ $s_p = 0,0275$ $IS_p = 0,0197$
4,24	101	1,1671	
4,18	102	1,1787	
4,21	97	1,1289	
4,23	96	1,1235	
4,21	96	1,1172	
4,24	97	1,1209	
4,23	101	1,1699	
4,24	99	1,1440	
4,22	100	1,1610	
4,29	99	1,1307	

Tab. č. 21: PT - Avicel PH-102 + 1 % st, 2,5' 17 ot/min; lisovací síla 3,5 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{\sigma}_p = 0,8650$ $s_p = 0,0638$ $IS_p = 0,0456$
4,34	68	0,7677	
4,30	70	0,7976	
4,31	71	0,8071	
4,31	74	0,8412	
4,26	77	0,8856	
4,28	76	0,8700	
4,28	79	0,9044	
4,25	80	0,9223	
4,30	78	0,8888	
4,22	84	0,9753	

Tab. č. 22: PT - Avicel PH-102 + 1 % st, 5' 17 ot/min; lisovací síla 3,5 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{\sigma}_p = 0,7179$ $s_p = 0,0479$ $IS_p = 0,0342$
4,30	56	0,6381	
4,26	55	0,6326	
4,23	60	0,6949	
4,20	63	0,7349	
4,21	63	0,7349	
4,18	64	0,7502	
4,25	65	0,7493	
4,22	63	0,7315	
4,22	64	0,7431	
4,24	67	0,7742	

Tab. č. 23: PT - Avicel PH-102 + 1 % st, 2,5' 34 ot/min; lisovací síla 3,5 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{\sigma}_p = 0,7363$ $s_p = 0,0563$ $IS_p = 0,0403$
4,31	53	0,6025	
4,24	60	0,6933	
4,24	62	0,7164	
4,21	64	0,7448	
4,20	67	0,7816	
4,20	64	0,7466	
4,20	66	0,7699	
4,25	64	0,7378	
4,22	68	0,7895	
4,25	68	0,7839	

Tab. č. 24: PT - Avicel PH-102 + 2 % A 200 + 1 % st, 2,5' 17 ot/min;

lisovací síla 3,5 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{\sigma}_P = 0,8034$ $s_P = 0,0311$ $IS_P = 0,0222$
4,35	66	0,7434	
4,30	67	0,7634	
4,29	70	0,7995	
4,26	69	0,7936	
4,25	72	0,8300	
4,28	72	0,8242	
4,27	71	0,8147	
4,28	70	0,8013	
4,29	74	0,8451	
4,29	72	0,8223	

Tab. č. 25: PT - Avicel PH-102+ 2 % A 200 + 1 % st, 5' 17 ot/min;

lisovací síla 3,5 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{\sigma}_P = 0,6696$ $s_P = 0,0327$ $IS_P = 0,0233$
4,30	59	0,6723	
4,28	53	0,6067	
4,28	60	0,6869	
4,28	57	0,6525	
4,29	58	0,6624	
4,29	59	0,6738	
4,28	59	0,6754	
4,25	61	0,7032	
4,26	63	0,7246	
4,28	56	0,6411	

Tab. č. 26: PT - Avicel PH-102 + 2 % A 200 + 1 % st, 2,5' 34 ot/min;

lisovací síla 3,5 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{\sigma}_P = 0,7001$ $s_P = 0,0217$ $IS_P = 0,0156$
4,26	60	0,6900	
4,24	58	0,6702	
4,25	57	0,6571	
4,26	61	0,7016	
4,26	62	0,7131	
4,24	61	0,7049	
4,23	62	0,7181	
4,21	61	0,7099	
4,20	62	0,7233	
4,24	62	0,7164	

Tab. č. 27: PT - Avicel PH-102 + 2 % A 255 + 1 % st, 2,5' 17 ot/min;

lisovací síla 3,5 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{\sigma}_P = 0,8449$ $s_P = 0,0370$ $IS_P = 0,0264$
4,29	68	0,7766	
4,25	71	0,8185	
4,26	71	0,8166	
4,23	70	0,8108	
4,22	75	0,8708	
4,24	76	0,8782	
4,25	77	0,8877	
4,26	76	0,8741	
4,24	75	0,8667	
4,25	74	0,8531	

Tab. č. 28: PT - Avicel PH-102 + 2 % A 255 + 1 % st, 5' 17ot/min;

lisovací síla 3,5 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{\sigma}_P = 0,8066$ $s_P = 0,0327$ $IS_P = 0,0164$
4,33	68	0,7694	
4,29	67	0,7652	
4,30	69	0,7862	
4,27	70	0,8032	
4,30	70	0,7976	
4,25	71	0,8185	
4,26	75	0,8626	
4,28	72	0,8242	
4,25	74	0,8531	
4,28	69	0,7899	

Tab. č. 29: PT - Avicel PH-102 + 2 % A 255 + 1 % st, 2,5' 34 ot/min;

lisovací síla 3,5 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{\sigma}_P = 0,7749$ $s_P = 0,0286$ $IS_P = 0,0204$
4,29	66	0,7538	
4,29	64	0,7309	
4,32	65	0,7372	
4,28	68	0,7784	
4,24	66	0,7627	
4,26	69	0,7936	
4,22	70	0,8127	
4,26	69	0,7936	
4,26	70	0,8051	
4,28	69	0,7899	

6.2.3 Doba rozpadu tablet

Tabletoviny bez stearanu hořčnatého: tabulky 30-33

Tab. č. 30: DR - Prosolv SMCC 90

LS [kN]	DR [min]	statistické údaje	LS [kN]	DR [min]	statistické údaje	LS [kN]	DR [min]	statistické údaje
2,5	0,37	\emptyset_{DR}	3	0,63	\emptyset_{DR}	3,5	0,57	\emptyset_{DR}
	0,47	0,5		0,65	0,68		0,67	0,71
	0,50	SDR		0,67	SDR		0,88	SDR
	0,50	0,58		0,67	0,04		0,55	0,13
	0,58	IS _{DR}		0,70	IS _{DR}		0,73	IS _{DR}
	0,60	0,6		0,75	0,04		0,83	0,04

Tab. č. 31: DR - Avicel PH-102

LS [kN]	DR [min]	statistické údaje	LS [kN]	DR [min]	statistické údaje	LS [kN]	DR [min]	statistické údaje
2,5	0,62	\emptyset_{DR}	3	0,67	\emptyset_{DR}	3,5	0,75	\emptyset_{DR}
	0,67	0,58		0,72	0,73		0,90	0,96
	0,72	SDR		0,78	SDR		0,97	SDR
	0,42	0,11		0,73	0,07		0,96	0,12
	0,48	IS _{DR}		0,07	IS _{DR}		0,12	IS _{DR}
	0,58	0,12		0,07	0,07		0,13	0,13

Tab. č. 32: DR - Avicel PH-102 + 2 % A 200

LS [kN]	DR [min]	statistické údaje	LS [kN]	DR [min]	statistické údaje	LS [kN]	DR [min]	statistické údaje
2,5	0,25	\emptyset_{DR}	3	0,32	\emptyset_{DR}	3,5	0,32	\emptyset_{DR}
	0,30	0,28		0,38	0,34		0,35	0,35
	0,32	SDR		0,40	SDR		0,38	SDR
	0,25	0,03		0,25	0,05		0,30	0,04
	0,28	IS _{DR}		0,32	IS _{DR}		0,37	IS _{DR}
	0,30	0,03		0,37	0,06		0,40	0,04

Tab. č. 33: DR - Avicel PH-102 + 2 % A 255

LS [kN]	DR [min]	statistické údaje	LS [kN]	DR [min]	statistické údaje	LS [kN]	DR [min]	statistické údaje
2,5	0,20	\emptyset_{DR}	3	0,30	\emptyset_{DR}	3,5	0,45	\emptyset_{DR}
	0,30	0,25		0,38	0,36		0,47	0,37
	0,32	SDR		0,45	SDR		0,50	SDR
	0,18	0,06		0,23	0,08		0,37	0,40
	0,22	IS _{DR}		0,40	IS _{DR}		0,40	IS _{DR}
	0,30	0,07		0,40	0,08		0,43	0,43

Tabletoviny se stearanem hořčnatým; různé podmínky mísení: tabulky 34-37

Tab. č. 34: DR - Prosolv SMCC 90 + 1 % st; lisovací síla 3,5 kN

mísení	DR [min]	statistické údaje	mísení	DR [min]	statistické údaje	mísení	DR [min]	statistické údaje
2,5' 17 ot/min	2,17	\emptyset_{DR}	5' 17 ot/min	2,57	\emptyset_{DR}	2,5' 34 ot/min	2,63	\emptyset_{DR}
	2,47	2,13		2,60	2,46		2,72	2,85
	2,50	SDR		2,65	SDR		2,93	SDR
	1,80	0,30		2,13	0,19		2,83	0,21
	1,88	IS _{DR}		2,36	IS _{DR}		2,92	IS _{DR}
	1,98	0,32		2,42	0,20		3,15	0,22

Tab. č. 35: DR - Avicel PH-102 + 1 % st; lisovací síla 3,5 kN

mísení	DR [min]	statistické údaje	mísení	DR [min]	statistické údaje	mísení	DR [min]	statistické údaje
2,5' 17 ot/min	1,53	\emptyset_{DR}	5' 17 ot/min	1,30	\emptyset_{DR}	2,5' 34 ot/min	1,68	\emptyset_{DR}
	1,63	1,66		1,40	1,48		1,72	1,66
	1,67	SDR		1,47	SDR		1,80	SDR
	1,55	0,12		1,50	0,12		1,50	0,10
	1,77	IS _{DR}		1,58	IS _{DR}		1,60	IS _{DR}
	1,83	0,13		1,63	0,13		1,65	0,11

Tab. č. 36: DR - Avicel PH-102 + 2 % A 200 + 1 % st; lisovací síla 3,5 kN

mísení	DR [min]	statistické údaje	mísení	DR [min]	statistické údaje	mísení	DR [min]	statistické údaje
2,5' 17 ot/min	1,25	\emptyset_{DR}	5' 17 ot/min	0,83	\emptyset_{DR}	2,5' 34 ot/min	1,00	\emptyset_{DR}
	1,45	1,46		0,92	0,88		1,30	1,25
	1,95	SDR		0,93	SDR		1,37	SDR
	1,27	0,26		0,83	0,04		0,98	0,21
	1,38	IS _{DR}		0,87	IS _{DR}		1,47	IS _{DR}
	1,48	0,27		0,88	0,04		1,37	0,22

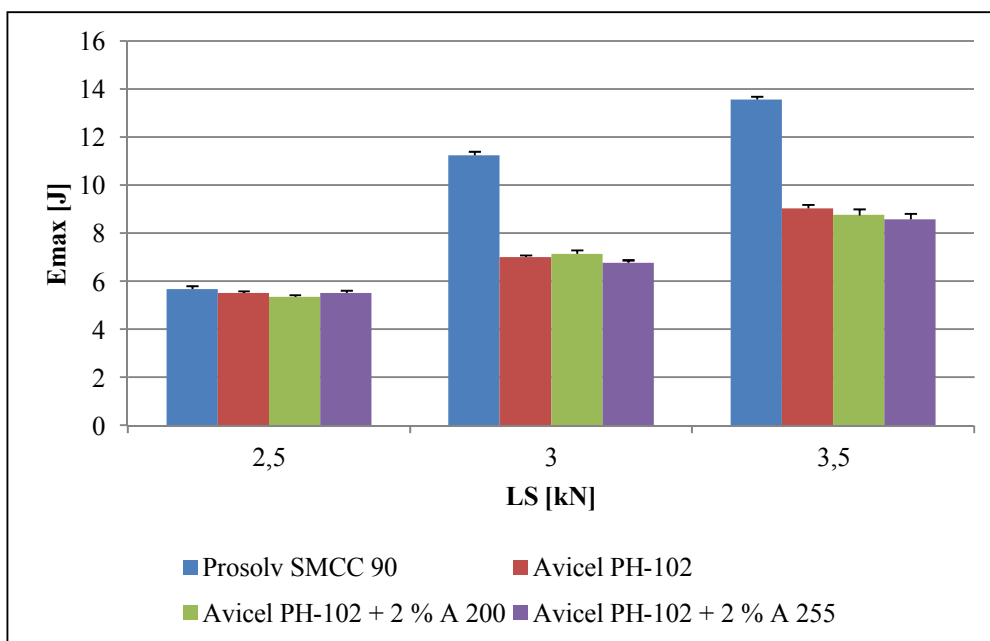
Tab. č. 37: DR - Avicel PH-102 + 2 % A 255 + 1 % st; lisovací síla 3,5 kN

mísení	DR [min]	statistické údaje	mísení	DR [min]	statistické údaje	mísení	DR [min]	statistické údaje
2,5' 17 ot/min	1,35	\emptyset_{DR}	5' 17 ot/min	1,17	\emptyset_{DR}	2,5' 34 ot/min	1,20	\emptyset_{DR}
	1,57	1,44		1,25	1,29		1,35	1,25
	1,88	SDR		1,52	SDR		1,42	SDR
	1,25	0,25		1,15	0,16		0,97	0,17
	1,23	IS _{DR}		1,20	IS _{DR}		1,15	IS _{DR}
	1,37	0,26		1,45	0,16		1,40	0,18

6.3 Grafy

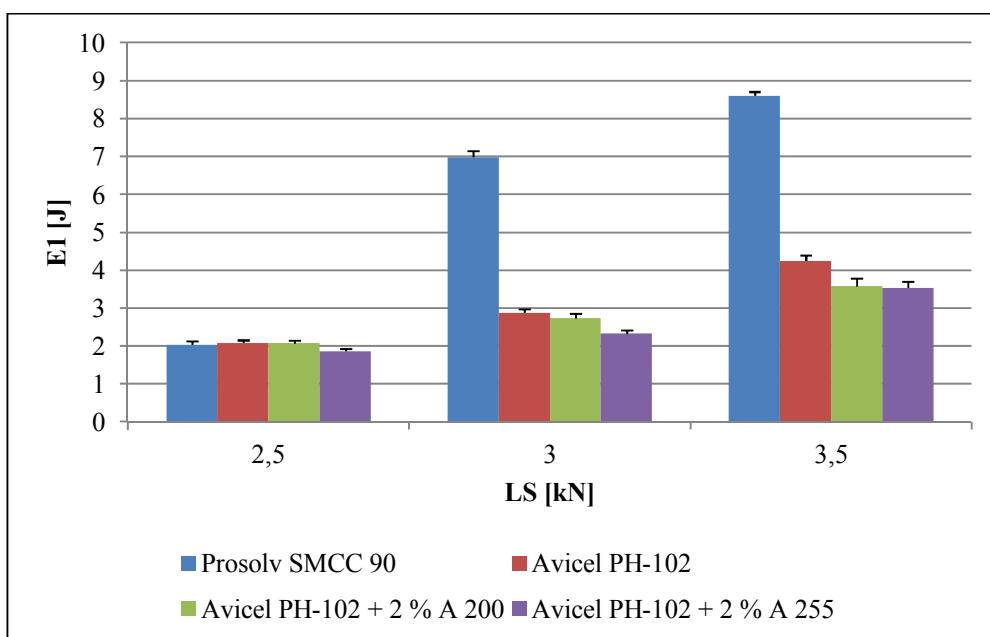
Graf č. 1: Hodnoty E_{max} v závislosti na lisovací síle

Tabletoviny bez stearanu hořečnatého



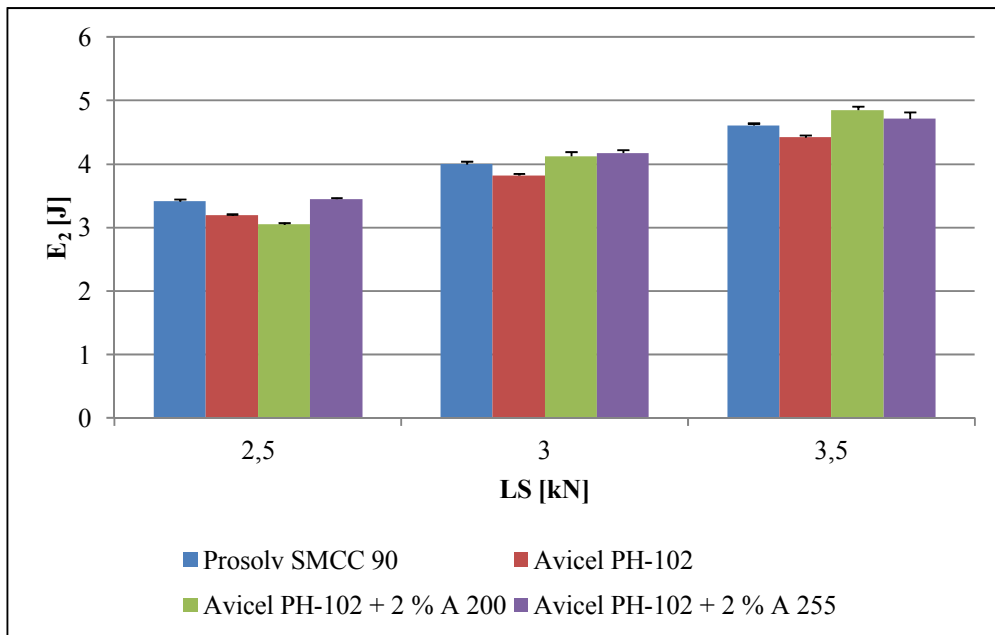
Graf č. 2: Hodnoty E_1 v závislosti na lisovací síle

Tabletoviny bez stearanu hořečnatého



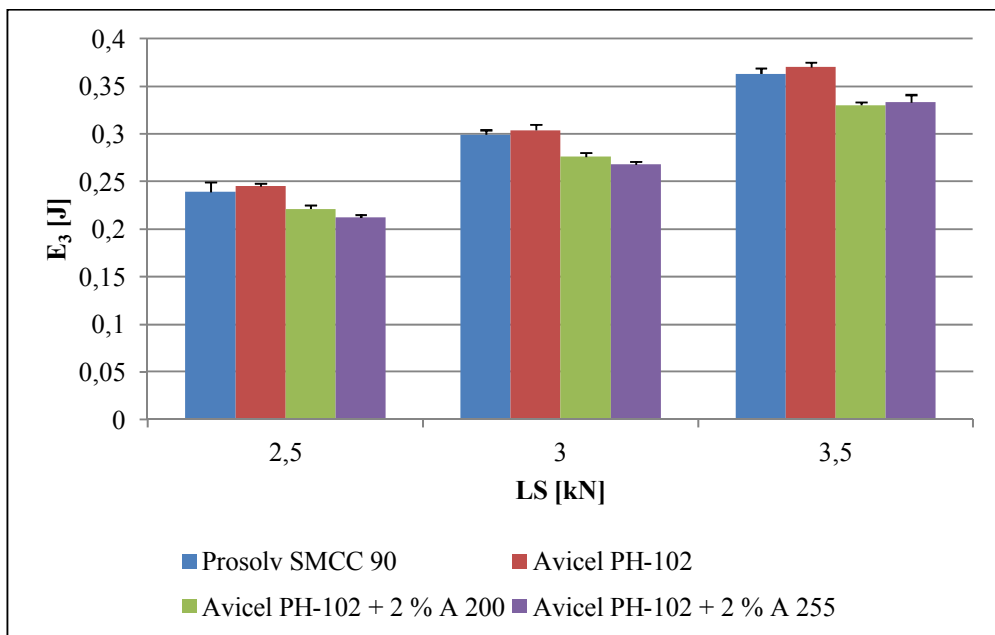
Graf č. 3: Hodnoty E_2 v závislosti na lisovací síle

Tabletoviny bez stearanu hořečnatého



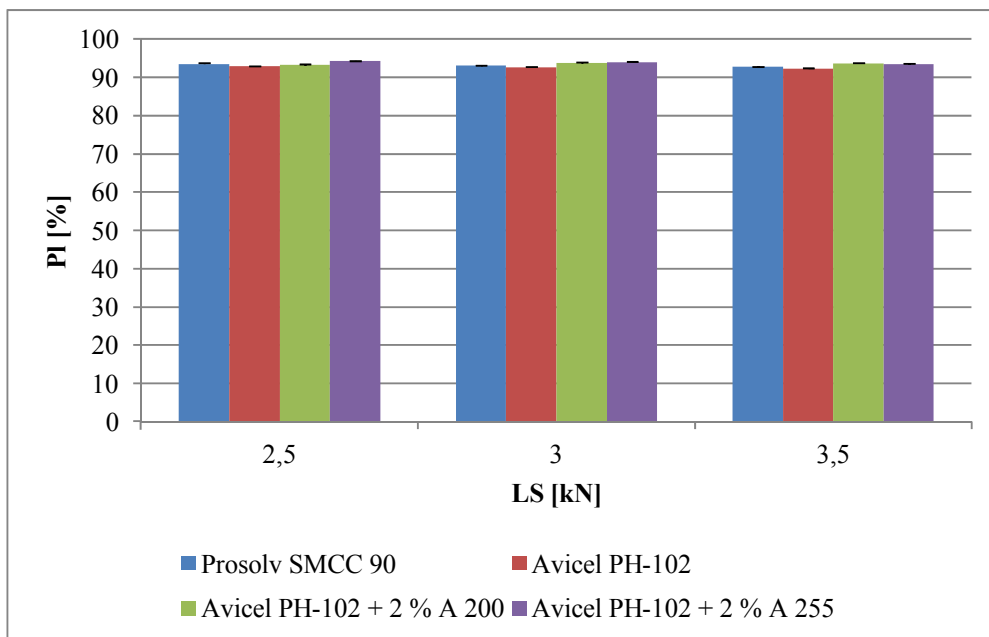
Graf č. 4: Hodnoty E_3 v závislosti na lisovací síle

Tabletoviny bez stearanu hořečnatého



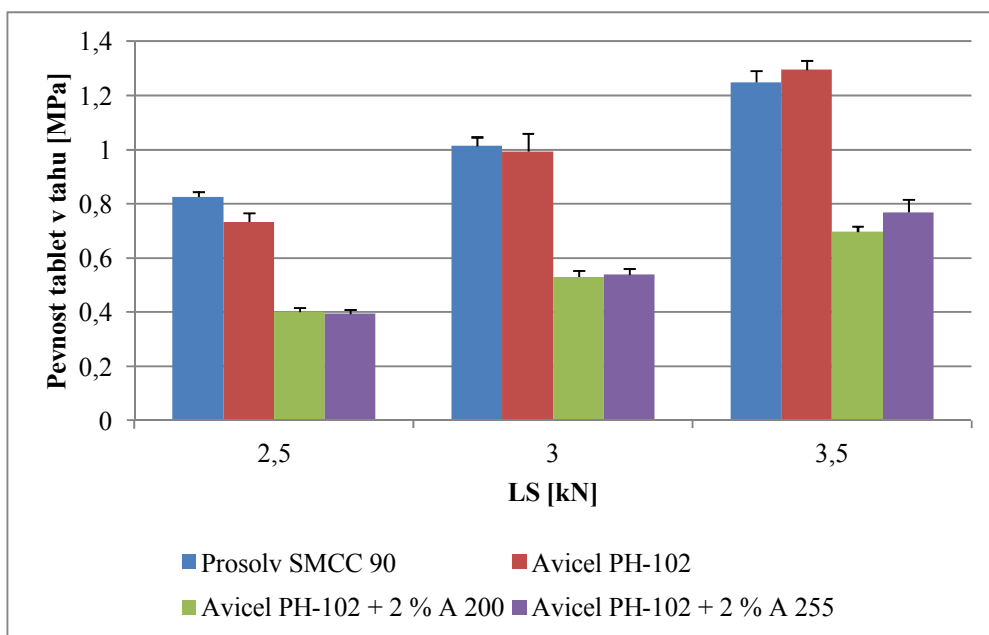
Graf č. 5: Hodnoty PI v závislosti na lisovací síle

Tabletoviny bez stearanu hořečnatého



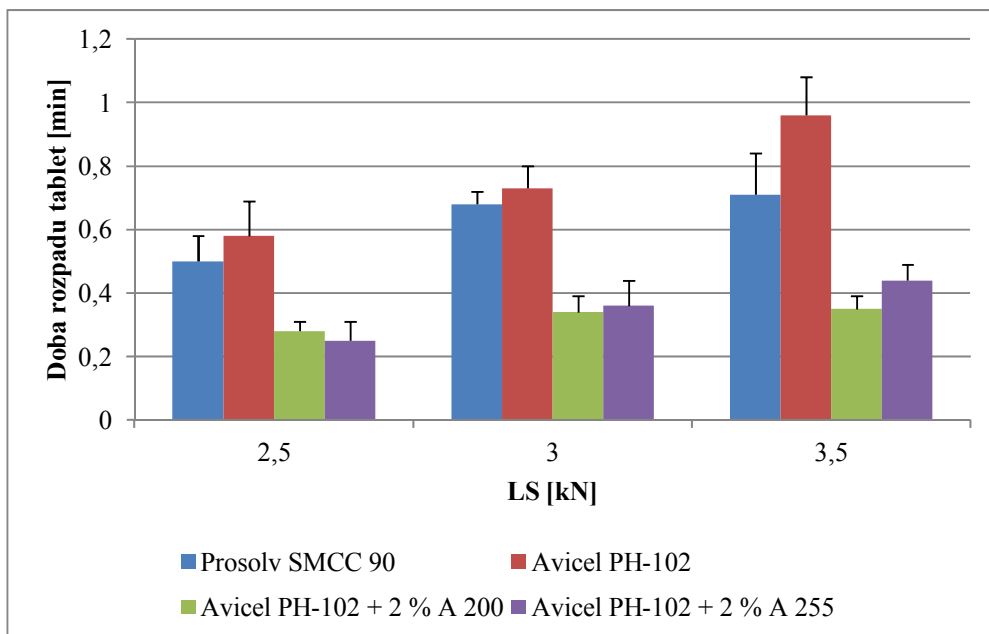
Graf č. 6: Pevnost tablet v tahu v závislosti na lisovací síle

Tabletoviny bez stearanu hořečnatého



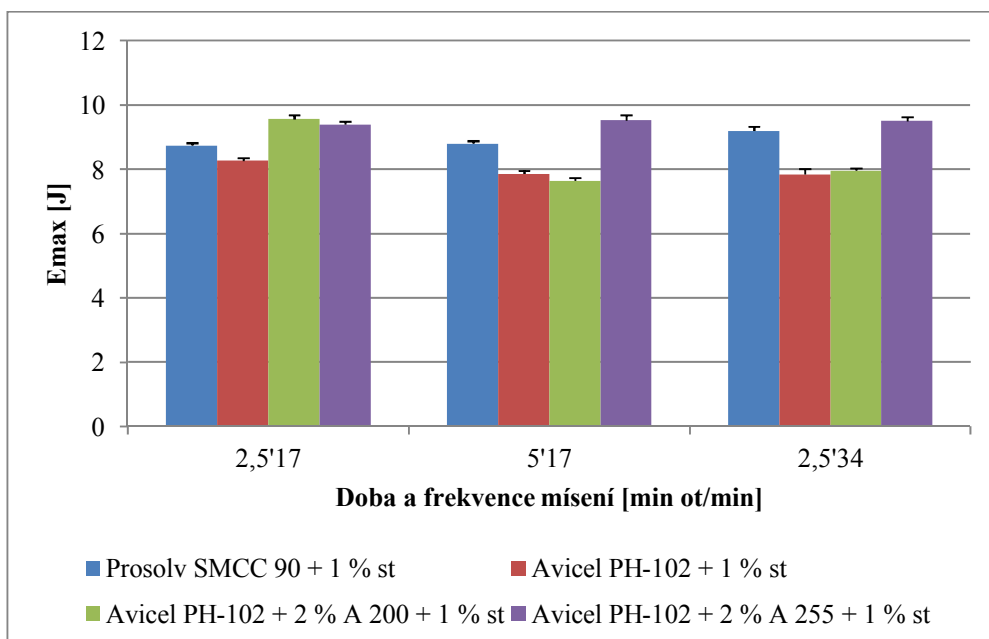
Graf č. 7: Doba rozpadu tablet v závislosti na lisovací síle

Tabletoviny bez stearanu hořečnatého



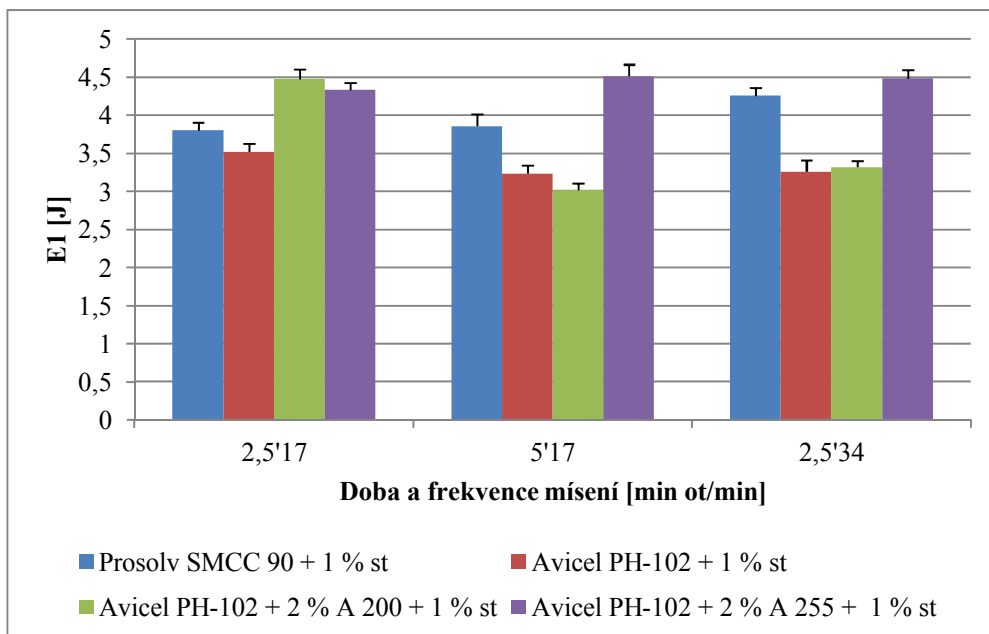
Graf č. 8: Hodnoty Emax při lisovací síle 3,5 kN

Tabletoviny se stearanem hořečnatým; různé podmínky mísení



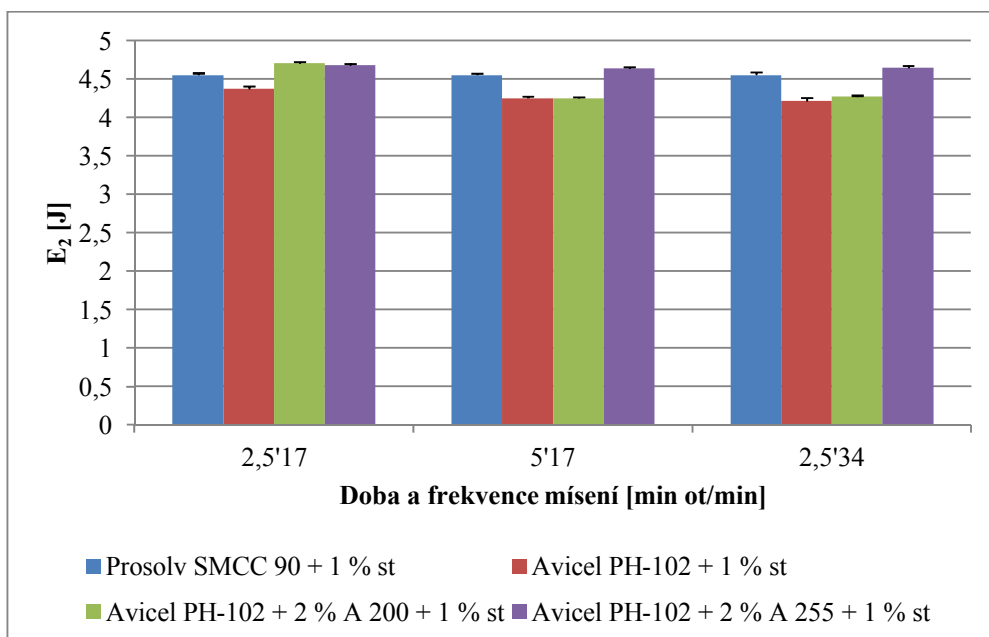
Graf č. 9: Hodnoty E1 při lisovací síle 3,5 kN

Tabletoviny se stearanem hořečnatým; různé podmínky mísení



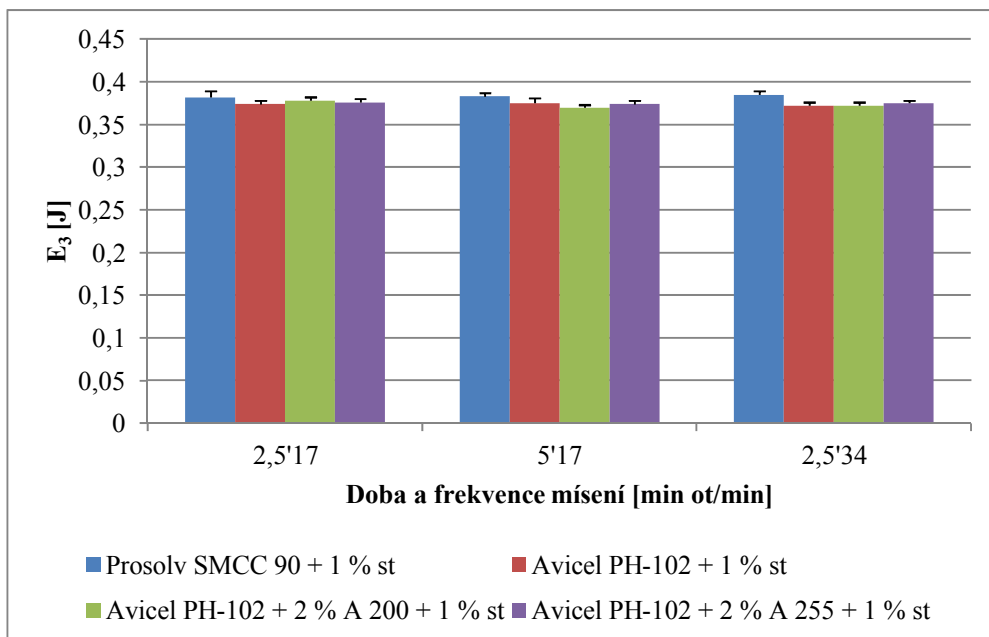
Graf č. 10: Hodnoty E2 při lisovací síle 3,5 kN

Tabletoviny se stearanem hořečnatým; různé podmínky mísení



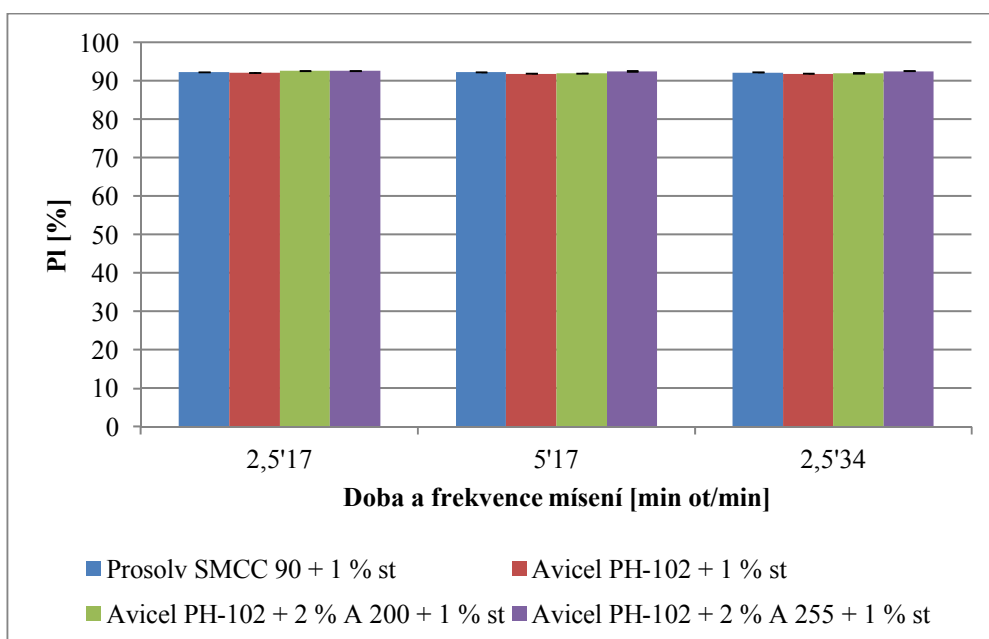
Graf č. 11: Hodnoty E3 při lisovací síle 3,5 kN

Tabletoviny se stearanem hořčnatým; různé podmínky mísení



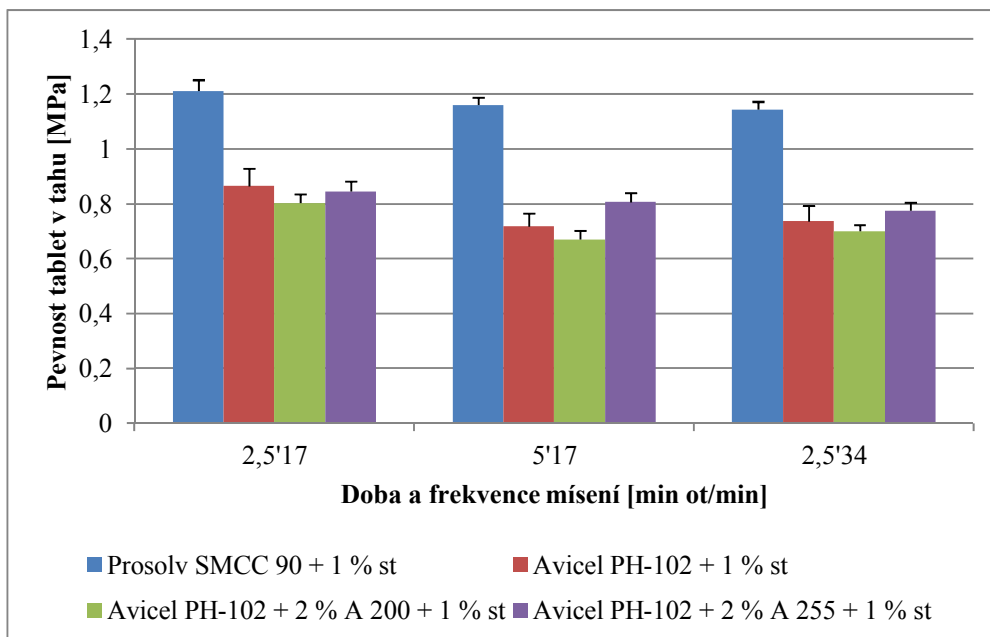
Graf č. 12: Hodnoty P1 při lisovací síle 3,5 kN

Tabletoviny se stearanem hořčnatým; různé podmínky mísení



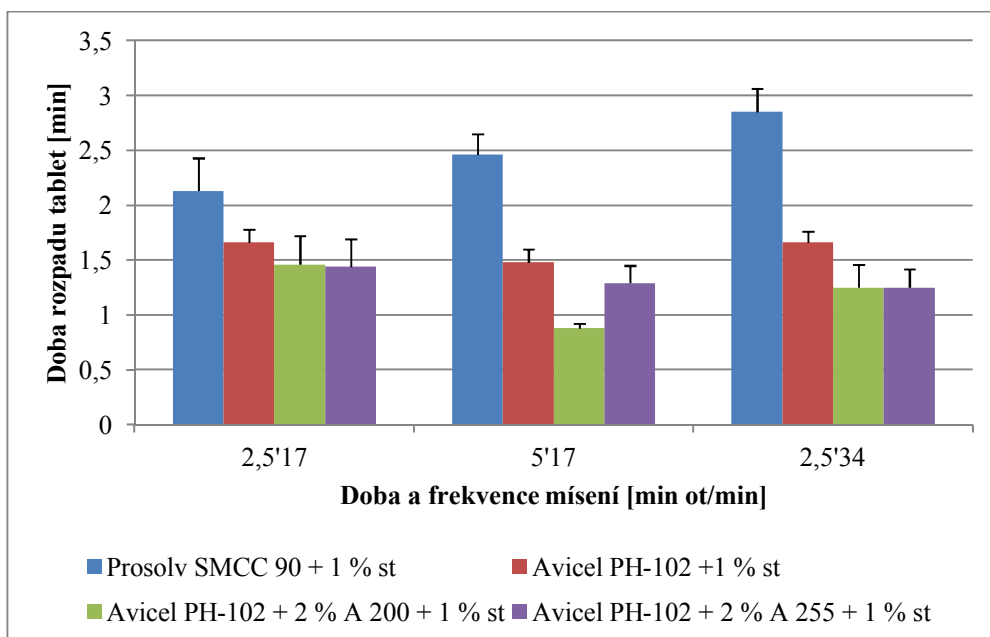
Graf č. 13: Pevnost tablet v tahu při lisovací síle 3,5 kN

Tabletoviny se stearanem hořčičným; různé podmínky mísení



Graf č. 14: Doba rozpadu tablet při lisovací síle 3,5 kN

Tabletoviny se stearanem hořčičným; různé podmínky mísení



6.4 Obrázky

Vysvětlivky k obrázkům:

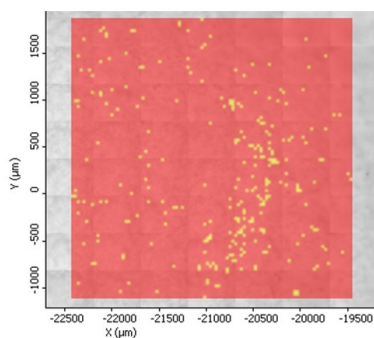
Červená..... Avicel[®] PH-102, Prosolv[®] SMCC 90

Žlutá..... stearan hořecnatý (st)

Modrá..... Aerosil[®] 200, 255 (A 200, A 255)

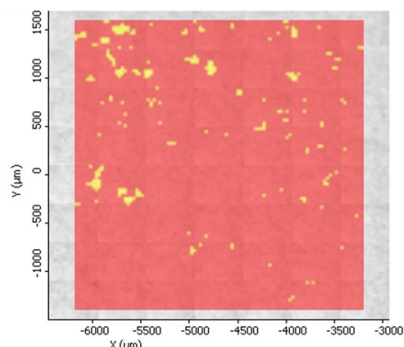
Obr. č. 1: **Distribuce složek v tabletě:**

Prosolv[®] SMCC 90 + 1 % st; 2,5' 17 ot/min



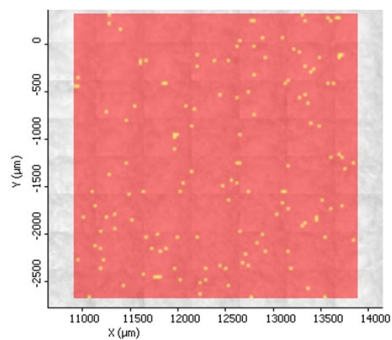
Obrázek č. 2: **Distribuce složek v tabletě:**

Prosolv[®] SMCC 90 + 1 % st; 5' 17 ot/min



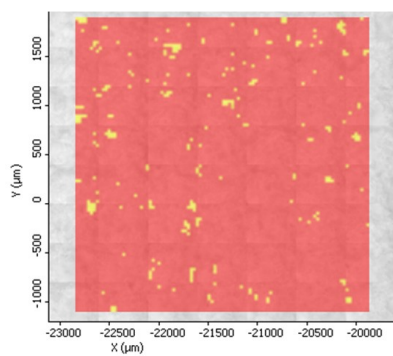
Obrázek č. 3: Distribuce složek v tabletě:

Prosolv[®] SMCC 90 + 1 % st; 2,5' 34 ot/min



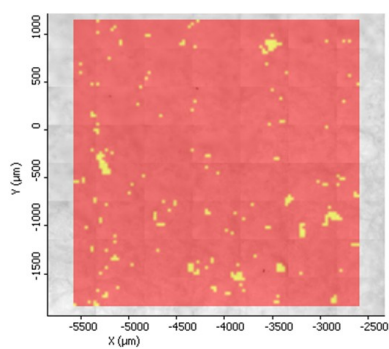
Obrázek č. 4: Distribuce složek v tabletě:

Avicel[®] PH-102 + 1 % st; 2,5' 17 ot/min



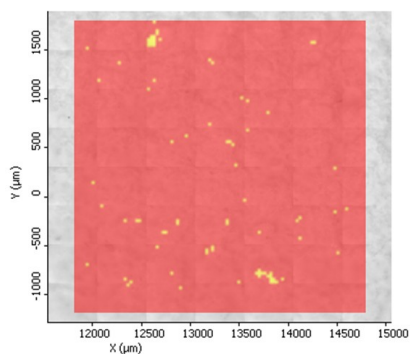
Obrázek č. 5: Distribuce složek v tabletě:

Avicel[®] PH-102 +1 % st; 5' 17 ot/min



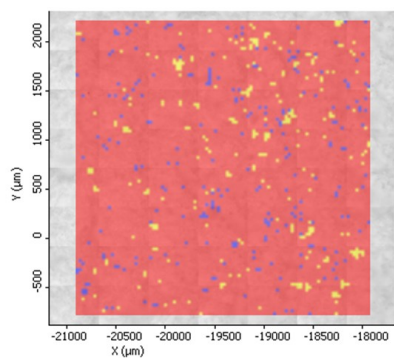
Obrázek č. 6: Distribuce složek v tabletě:

Avicel® PH-102 + 1 % st; 2,5' 34 ot/min



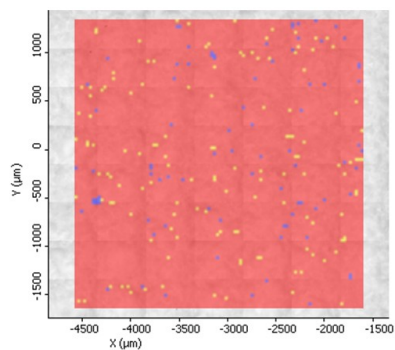
Obrázek č. 7: Distribuce složek v tabletě:

Avicel® PH-102 + 2 % A 200 + 1 % st; 2,5' 17 ot/min



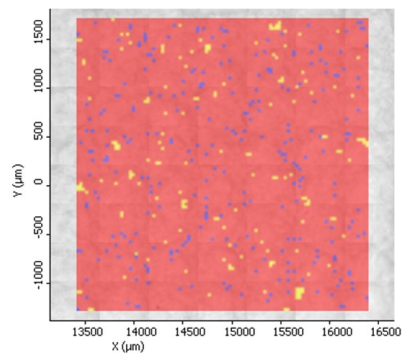
Obrázek č. 8: Distribuce složek v tabletě:

Avicel® PH-102 + 2 % A 200 + 1 % st; 5' 17 ot/min



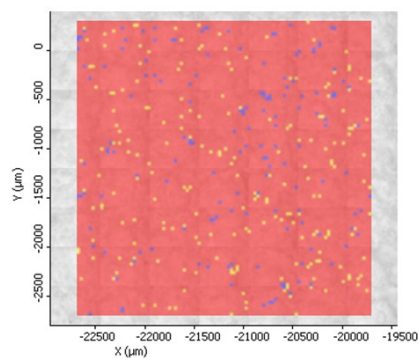
Obrázek č. 9: Distribuce složek v tabletě:

Avicel[®] PH-102 + 2 % A 200 + 1 % st; 2,5' 34 ot/min



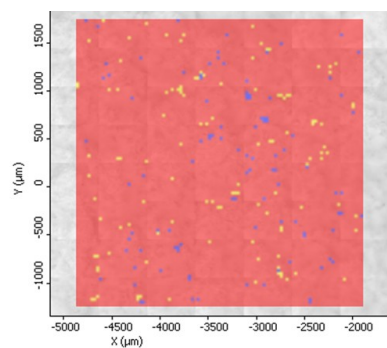
Obrázek č. 10: Distribuce složek v tabletě:

Avicel[®] PH-102 + 2 % A 255 + 1 % st; 2,5' 17 ot/min



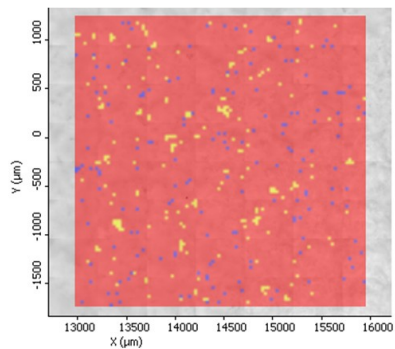
Obrázek č. 11: Distribuce složek v tabletě:

Avicel[®] PH-102 + A 2 % 255 + 1 % st; 5' 17 ot/min



Obrázek č. 12: **Distribuce složek v tabletě:**

Avicel® PH-102 + 2 % A 255 + 1 % st; 2,5' 34 ot/min



7 Diskuze

Práce si kladla za cíl porovnat lisovatelnost a vlastnosti tablet ze silicifikované mikrokrystalické celulosy Prosolv[®] SMCC 90 s fyzikálními směsmi mikrokrystalické celulosy s různým typem koloidního oxidu křemičitého v koncentraci 2 %. Použitá mikrokrystalická celulosa byla Avicel[®] PH-102, koloidní oxid křemičitý byl použit ve dvou typech Aerosil[®] 200 a Aerosil[®] 255. Hodnotil se i samotný Avicel[®] PH-102. Lisovatelnost byla testována pomocí energetického profilu lisování, tedy prostřednictvím vyčíslení celkové energie E_{max}, energie na tření E₁, energie akumulované tabletou po vylisování E₂, energie dekomprese E₃ a plasticity. Dalším parametrem poukazujícím na lisovatelnost je i pevnost, která byla u hotových tablet testována spolu s dobou rozpadu. V první fázi práce se hodnotily tyto parametry při třech lisovacích silách 2,5, 3 a 3,5 kN. Lisovací síly byly vybrány tak, aby se výsledná pevnost tablet pohybovala co možná nejbližší optimálnímu rozmezí pevnosti 0,56-1,11 MPa.²⁷ Ve druhé fázi práce se testoval vliv přísadku 1 % stearanu hořečnatého za třech různých podmínek mísení (2,5 min a 17 ot/min; 5 min a 17 ot/min; 2,5 min a 34 ot/min) na výše uvedené parametry tabletovin a tablet. Navíc u těchto směsí byla provedena analýza homogenity rozložení mazadla pomocí FTIR spektrofotometru Nicolet iN10 MX ve společnosti Zentiva Group, a.s.. Výsledky práce jsou uvedeny v tabulkách 2-37, grafech 1-14 a obrázcích 1-12.

7.1 Hodnocení tabletovin bez stearanu hořečnatého

Energetický profil lisování

Výsledky energetického profilu lisování jsou uvedeny v tabulkách č. 2 a č. 3 a grafech 1-5. Celková energie lisování E_{max} roste s lisovací silou a je nejvyšší u Prosolvu[®] SMCC 90. U ostatních tabletovin není v hodnotách výraznější rozdíl (graf č. 1). Protože je celková energie dána součtem energie spotřebované na tření E₁, energie akumulované tabletou po vylisování E₂ a energie uvolněné během dekomprese E₃, tak je z následujících grafů patrné, že porovnání jejich hodnot určuje především energie spotřebovaná na tření E₁, kde je průběh závislosti obdobný (graf č. 2). Na grafu č. 3 jsou uvedeny hodnoty energie akumulované tabletou po vylisování v závislost na lisovací síle, která je opět rostoucí. Lehce vyšší hodnoty vykazují směsi Avicelu[®] PH-102 s oběma typy Aerosilu, nejnižší hodnoty vyazuje samotný Avicel[®] PH-102. U energie dekomprese E₃, která roste

s lisovací silou je výsledek opačný, neboť nejnižší hodnoty vykazují směsi Avicelu[®] PH-102 s oběma typy Aerosilu (graf č. 4). Posledním hodnoceným parametrem je plasticita, která v důsledku snižování pórů v tabletě klesá s lisovací silou. Její hodnoty uvádí graf č. 5. Nejnižší hodnoty plasticity vykazuje samotný Avicel[®] PH-102, následuje Prosolv[®] SMCC 90 a nejvyšší hodnoty byly zaznamenány pro směsi Avicelu[®] PH-102 s oběma typy Aerosilu. Nutno ovšem konstatovat, že rozdíly v hodnotách nejsou nijak výrazné.

Pevnost a doba rozpadu tablet

Výsledky pevnosti tablet jsou uvedeny v tabulkách 6-17 a grafu č. 6. Pevnost v tahu roste s lisovací silou u všech tabletovin. Její vyšší hodnoty vykazuje Avicel[®] PH-102 a Prosolv[®] SMCC 90, přičemž u lisovací síly 2,5 kN je vyšší hodnota u Prosolvu[®] SMCC 90, u lisovací síly 3 kN se hodnota vyrovnává s Avicel[®] PH-102 a u lisovací síly 3,5 kN je hodnota vyšší pro Avicel[®] PH-102. Znamená to, že u Avicelu[®] PH-102 se vazebnost s rostoucí silou navyšuje, zatímco u Prosolvu[®] SMCC 90 už je dostatečně vysoká při nejnižší použité lisovací síle. Směsi Avicelu[®] PH-102 s oběma typy Aerosilu vykazují při použitých lisovacích silách výrazně nižší pevnost tablet, mezi jejich hodnotami není statisticky významný rozdíl kromě lisovací síly 3,5 kN, kdy se pouze u této lisovací síly pohybuje pevnost tablet lehce nad spodní hranicí optimální pevnosti tablet.

Dobu rozpadu tablet uvádí tabulky 30-33 a graf č. 7. Doba rozpadu tablet u všech tabletovin roste s lisovací silou, přičemž tento nárůst je výraznější u Avicelu[®] PH-102 a Prosolvu[®] SMCC 90, u kterých jsou hodnoty dob rozpadu vyšší. Nejdelší dobu rozpadu vykazuje Avicel[®] PH-102, o něco kratší díky lehce rozvolňovacímu efektu koloidního oxidu křemičitého Prosolv[®] SMCC 90 a nejkratší dobu rozpadu vykazují tablety ze směsí Avicelu[®] PH-102 a obou typů Aerosilu v důsledku nízké pevnosti tablet.

7.2 Hodnocení tabletovin se stearanem hořečnatým

K tabletovinám testovaným v první části práce bylo přidáno mazadlo stearan hořečnatý v koncentraci 1 % za třech podmínek mísení. Testovala se dvojnásobná doba mísení a dvojnásobná rychlost mísení. Použité podmínky mísení byly tedy: 2,5 min 17 ot/min; 5 min 17 ot/min; 2,5 min 34 ot/min. Použitá lisovací síla byla 3,5 kN.

Energetický profil lisování

Výsledky energetického profilu lisování jsou uvedeny v tabulkách č. 4 a č. 5 a grafech 8-12. Hodnoty celkové energie lisování jednotlivých tabletovin se v podstatě neliší pro dobu mísení 5 min při frekvenci 17 ot/min a dobu 2,5 min při dvojnásobné frekvenci 34 ot/min. Hodnoty této energie jsou při těchto podmínkách mísení s mazadlem nejvyšší u Prosolvu[®] SMCC 90 a směsi Avicelu[®] PH-102 s Aerosilem[®] 255. Doba mísení 2,5 min a frekvence 17 ot/min zvyšuje hodnotu celkové energie pro směs Avicelu[®] PH-102 s Aerosilem[®] 200 (graf č. 8). Daný průběh závislosti celkové energie opět odpovídá složce celkové energie, energie na tření E1 (graf č. 9). Na grafu č. 10 jsou hodnoty energie akumulované tabletou po vylisování E2. Opět nejsou výrazné rozdíly v hodnotách pro dvojnásobnou dobu a frekvenci mísení a nejvyšší hodnoty jsou zaznamenány u Prosolvu[®] SMCC 90 a směsi Avicelu[®] PH-102 s Aerosilem[®] 255. Nejvyšší hodnoty energie dekomprese E3 jsou zaznamenány u Prosolvu[®] SMCC 90 pro všechny doby mísení. Celkově ale nejsou u této energie z hlediska podmínek mísení výraznější rozdíly v hodnotách (graf č. 11). Plasticita je vyrovnaná u všech směsí pro všechny podmínky mísení (graf č.12).

Pevnost a doba rozpadu tablet

Výsledky pevnosti tablet jsou uvedeny v tabulkách 18-29 a grafu č. 13. Graf č. 13 zobrazuje pevnost tablet pro různé podmínky mísení se stearanem hořečnatým. Z grafu je patrné lehké snížení pevnosti zdvojnásobením doby nebo frekvence mísení, kdy mezi hodnotami nejsou statisticky významné rozdíly. Toto poukazuje na dokonalejší formaci filmu mazadla na nosičové látce. Nejvyšší hodnoty pevnosti vykazuje Prosolv[®] SMCC 90, hodnoty u ostatních směsí jsou vyrovnané tím, že tablety Avicelu[®] PH-102 s Aerosilem[®] 255 mají hodnoty pevnosti lehce vyšší. Srovnáváme-li výsledek pevnosti tablet se stearanem hořečnatým a bez něj (graf č. 6), tak je patrné, že přídavek stearanu hořečnatého výrazně nesnižuje pevnost u Prosolvu[®] SMCC 90 a směsi Avicelu[®] PH-102 s oběma typy Aerosilu, ale výrazně ji snižuje u Avicelu[®] PH-102, což opět prokazuje existenci kompetitivní inhibice vazebných míst pro stearan hořečnatý koloidním oxidem křemičitým, jak ve fyzikální směsi, tak ve směsném suchém pojivu.³

Doba rozpadu tablet, kterou uvádí tabulky 34-37 a graf č. 14 se prodlužuje zdvojnásobením doby a frekvence mísení s mazadlem pouze u Prosolvu[®] SMCC 90, což by poukazovalo na dokonalejší tvorbu filmu mazadla. Její hodnoty jsou u této látky

nejvyšší, což odpovídá nejvyšší pevnosti tablet. V případě ostatních tabletovin se doba rozpadu vlivem změny podmínek mísení buď výrazně nemění (Avicel[®] PH-102) anebo spíše klesá (Avicel[®] PH-102 s oběma typy Aerosilu).

Testování distribuce mazadla v tabletách

Obrázky 1-12 zobrazují homogenitu stearanu hořečnatého v jednotlivých tabletovinách za různých podmínek mísení. U Avicelu[®] PH-102 byla zjištěna nejlepší homogenita při podmínkách mísení 2,5 min 34 ot/min (obr. č. 6). V případě ostatních podmínek mísení byly zaznamenány větší shluky stearanu hořečnatého (obr. č. 4 a obr. č. 5). U směsi Avicelu[®] PH-102 s 2 % Aerosilu[®] 200 byla nejlepší homogenita pro podmínky mísení 5 min a 17 ot/min (obr. č. 8), u směsi Avicelu[®] PH-102 s Aerosilem[®] 255 byla naopak získána nejlepší homogenita dobou mísení 2,5 min 17 ot/min (obr. č. 10). V případě Prosolvu[®] SMCC 90 se dosáhlo nejlepší homogenity stearanu hořečnatého za podmínek mísení 2,5 min 34 ot/min (obr. č. 3).

8 Závěr

Z dané práce lze učinit tyto závěry:

A. *Tabletoviny bez stearanu hořečnatého:*

1. Celková energie lisování Emax roste s lisovací silou u všech testovaných tabletovin a je nejvyšší u Prosolvu[®] SMCC 90. Porovnání jejích hodnot mezi jednotlivými tabletovinami je dáno především složkou energie na tření E1.
2. Plasticita klesá s lisovací silou, přičemž její nejvyšší hodnoty vykazují směsi Avicelu[®] PH-102 s oběma typy Aerosilu.
3. Směsi Avicelu[®] PH-102 s oběma typy Aerosilu vykazují výrazně nižší pevnosti tablet než Prosolv[®] SMCC 90 a Avicel[®] PH-102.
4. Doba rozpadu tablet roste s lisovací silou a tento nárůst je výraznější u Avicelu[®] PH-102 a Prosolvu[®] SMCC 90, u kterých jsou doby rozpadu tablet delší než u tablet ze směsí Avicelu[®] PH-102 s oběma typy Aerosilu.

B. *Tabletoviny se stearanem hořečnatým:*

1. Celková energie lisování Emax se neliší u tabletovin se stearanem hořečnatým s podmínkami mísení 5 min 17 ot/min a 2,5 min 34 ot/min. Průběh závislosti a porovnání jednotlivých tabletovin je dáno opět složkou energie na tření.
2. Plasticita je vyrovnaná pro všechny směsi a podmínky mísení.
3. Přídavek stearanu hořečnatého snižuje výrazně pevnost tablet v kombinaci s Avicel[®] PH-102. V případě Prosolvu[®] SMCC 90 a směsí Avicelu[®] PH-102 s oběma typy Aerosilu je snížení pevnosti tablet mnohem nižší. Zdvojnásobením doby nebo frekvence mísení dochází k dalšímu lehkému poklesu pevnosti tablet.
4. Doba rozpadu tablet se prodlužuje zdvojnásobením doby a frekvence mísení s mazadlem pouze u Prosolvu SMCC 90, u ostatních tabletovin se výrazně nemění nebo spíše klesá.

9 Literatura

1. BOLHUIS, G. K., WAARD, H.: Compaction properties of directly compressible materials. In: *Pharmaceutical powder compaction technology*, (Celik, M.), 2nd ed., London, Informa Healthcare, 2011, 8, p. 143-204. ISBN 978-1-4200-8917-2.
2. EDGE, S., POTTER, U. J., et al.: The location of silicon dioxide in silicified microcrystalline cellulose. *Pharm. Pharmacol. Commun.*, 1999, Vol. 5, No. 6, p. 371-379. ISSN 10.1211/146080899128734983.
3. BOLHUIS, G. K., HÖLZER, A. W.: Lubrication issues in direct compaction. In: *Pharmaceutical powder compaction technology*, Celik, M., ed. 2nd ed., London, Informa Healthcare, 2011, 9, p. 205-234. ISBN 978-1-4200-8917-2.
4. DOKALA, G. K., PALLAVI, CH.: Direct Compression- An Overview. *IJRPBS*, 2013, Vol. 4, No. 1, p. 155–158. ISSN 2229-3701.
5. CARLIN, B. A. C.: Direct Compression and the Role of Filler-binders. In: *Pharmaceutical Dosage Forms - Tablets*. Augsburger, L. L., Hoag, S. W., eds. 3rd ed., New York, Informa Healthcare USA, 2008, Vol. 2, 5, p. 173–216. ISBN 9781420020298.
6. NACHAEGARI, S. K., BANSAL A. K.: Coprocessed Excipients for Solid Dosage Forms. *Pharmaceut. Tech.*, 2004, Vol. 28, No 1, p. 52-54. ISSN 1543-2521.
7. BOLHUIS, G. K., ARMSTRONG, N. A.: Excipients for Direct Compaction-an Update. *Pharm. Dev. and Technol.*, 2006, Vol. 11, No. 1, p. 111–124. ISSN 1097-9867.
8. *DFE pharma.*: Introduction to tableting by direct compression. [Online]. Dostupné na: <http://www.dfepharma.com/> [cit. 21.4.2015].

9. GOHEL, M. C., PRANAV, D. J.: A review of co-processed directly compressible excipients. *J Pharm Pharmaceut Sci.*, 2005, Vol. 8, No. 1, p. 76–93. ISSN 1482-1826.
10. SWATI, K., WAGH, M.: Review on spray drying technology. *IJPCBS*, 2014, Vol. 4, No. 2, p. 219-225. ISSN 2249-9504.
11. KORHONEN, O., RAATIKAINEN, P., HARJUMEN, P., et al.: Starch Acetates-Multifunctional direct compression excipients. *Pharmaceutical research*. 2000, Vol. 17, No. 9, p. 1138–1139. ISSN 0724-8741.
12. GALICHET, L. Y.: Cellulose, Microcrystalline. In: *Handbook of pharmaceutical excipients*. Rowe, R. C., Sheskey, P. J. and Owen, S. C., eds. 5th ed., London, Pharmaceutical Press, 2006, p. 132-135. ISBN 0-85369-618-7.
13. TOBYN, M. J., et al.: Physicochemical comparison between microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose, *International Journal of Pharmaceutics*. 1998, Vol. 169, No. 2, p. 183–194. ISSN 0378-5173.
14. ALLEN, J. D.: Improving DC with SMCC. *Manuf. chemist*. 1996, Vol. 67, No. 12, p. 19–23. ISSN 0262-4230.
15. SHERWOOD, B. E., BECKER, J. W.: A new class of high-functionality excipients: Silicified Microcrystalline Cellulose. *Pharm. Tech.*, 1998, Vol. 22, No. 10, p. 78–88. ISSN 0147-8087.
16. HWANG, R. CH., PECK, G. R.: A systematic Evaluation of the Compression and Tablet Characteristics of Various Types of Microcrystalline Cellulose. *Pharm. Tech.*, 2001, Vol. 25, No. 3, p. 1–11. ISSN 0147-8087.
17. MORETON, R. C.: Cellulose, Silicified Microcrystalline. In: *Handbook of pharmaceutical excipients*, Rowe, R. C., Sheskey, P. J. and Owen. S. C., eds. 5th ed. London, Pharmaceutical Press, 2006, p. 139-141. ISBN 0-85369-618-7.

18. JRS PHARMA LP.: High functionality excipients, Firemní literatura
19. OWEN, S. C.: Colloidal Silicon Dioxide. In: *Handbook of pharmaceutical excipients*, Rowe, R. C., Sheskey, P. J. and Owen. S. C., eds. 5th ed. London, Pharmaceutical Press, 2006, p. 188-191. ISBN 0-85369-618-7.
20. KACHRIMANIS, K., et al.: Tensile Strength and Disintegration of Tableted Silicified Microcrystalline Cellulose: Influences of interparticle bonding. *J. Pharm. Sci.*, 2003, Vol. 92, No. 7, p. 1489–1501. ISSN 1520-6017.
21. EVONIK INDUSTRIES - Aerosil®. Firemní literatura. [online]. 2014, [cit. 20-04-15] Dostupné na: <http://corporate.evonik.com/en/Pages/default.aspx>
22. ALLEN, L. V., LUNER, P. E.: Magnesium Stearate. In: *Handbook of pharmaceutical excipients*, Rowe, R. C., Sheskey, P. J. and Owen. S. C., eds. 5th ed. London, Pharmaceutical Press, 2006, p. 430-433. ISBN 0-85369-618-7.
23. BOS, C. E., BOLHUIS, G. K., DOORNE, H., et al.: Native starch in tablet formulations: Properties on compaction. *Pharm. Weekblad.*, 1987, Vol. 9, No. 5, p. 274-282. ISSN 0031-6911.
24. RAGNARSON, G.: Force-displacement and network measurements. In: *Pharmaceutical powder compaction technology*, Alderborn, G., Nyström, Ch., eds. 1st. New York, Basel and Hongkong: Marcel Dekker, Inc., 1996, 4, p. 77-97. ISBN 0-8247-9376-5.
25. FELL, J. T., NEWTON, J.M.: Determination of tablet strength by diametral-compression test. *J. Pharm. Sci.*, Vol. 59, No. 5, 1970, p. 688-691. ISSN 1520-6017.
26. MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009 - Doplněk 2013*. 1.vydání. Praha: Grada Publishing a.s., 2013. ISBN 978-80-247-4679-1.

27. BELOUSOV, V. A.: K voprosu o vybore optimalnych davlenij pressovanija při tabletirovanii lekarstvennyh poroškov. *Chim. Farm. ž.* 1976, Vol. 10, No. 3, p. 105-111.