

**Univerzita Karlova v Praze**

**Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**

Katedra farmaceutické technologie



**Studium vlivu typu plniva a typu a koncentrace  
kluzných látek na parametry rovnice lisování**

Disertační práce

**Mgr. Pavel Ondrejček**

Školitel: prof. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc.

Hradec Králové 2015

# Prohlášení

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

Mgr. Pavel Ondrejček

# Poděkování

Na tomto místě bych chtěl poděkovat všem, kteří mi pomáhali při zpracování této disertační práce. Především děkuji doc. RNDr. Milanu Řehulovi, CSc. za uvedení do zkoumané problematiky, vedení doktorandského studia a za jeho cenné rady a podnětné návrhy při řešení výzkumných úkolů. Dále bych chtěl poděkovat prof. PharmDr. Miloslavě Rabiškové, CSc. za pomoc při hodnocení výsledků a sepisování této práce.

Nemalé díky patří také Lence Svobodové, Mgr. Petře Svačinové, PharmDr. Ondřeji Holasovi, Ph.D. a dalším pracovníkům katedry, doc. PharmDr. Janu Gajdziokovi, Ph.D., RNDr. Tomáši Chvojkovi, Ph.D., Ing. Karlu Kupkovi, Ph.D., Ph.D. a za pomoc při měření, zpracování výsledků a jejich hodnotné připomínky a dotazy.

V neposlední řadě také děkuji mé rodině za podporu během studia a mé přítelkyni PharmDr. Janě Ulahelové za trpělivost a pomoc při sepisování této práce.

Vznik této práce byl podpořen za podpory grantu SVV 260 183.

## Cíle práce

Tablety jsou nejpoužívanější pevnou perorální lékovou formou. Nejčastěji jsou připravovány lisováním stejných dílů prášků nebo granulátů.

Tato práce je zaměřena na vliv některých formulačních faktorů na vlastnosti tabletovin. Formulačními parametry, jejichž vliv je v práci sledován, jsou typ plniva a typ a koncentrace kluzné látky. U samotných plniv a směsí s kluznými látkami jsou hodnoceny tokové vlastnosti. Hlavním cílem této práce je ověření použitelnosti lisovací rovnice, kterou na Katedře farmaceutické technologie vyvinul doc. RNDr. Milan Řehula, CSc. Pomocí jednotlivých parametrů této lisovací rovnice se sleduje vliv formulačních faktorů tabletovin na jejich lisovatelnost. V neposlední řadě jsou hodnoceny vlastnosti lisovaných tablet.

Jako modelová plniva je v práci použita mikrokryсталická celulóza, laktosa a hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát. Jako modelové kluzné látky byl použit klasický stearan hořečnatý, stearyl fumarát sodný a modifikovaný koloidní oxid křemičitý.

# Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra Katedra Farmaceutické technologie

Kandidát **Mgr. Pavel Ondřejek**

Školitel **prof. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc.**

Název disertační práce **Studium vlivu typu plniva a typu a koncentrace kluzných látek na parametry rovnice lisování**

Disertační práce je zaměřena na hodnocení lisovacího procesu farmaceutických pomocných látek a jejich směsí. Je hodnocen vliv typu plniva a typu a koncentrace kluzné látky na hodnoty parametrů lisovací rovnice, kterou vyvinul doc. RNDr. Milan Řehula, CSc.

Jako modelová plniva byla použita mikrokystalická celulóza Avicel PH-200, laktosa Lactochem Fine Crystals a hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát Emcompress. Tato plniva s podobnou velikostí částic byla vybrána z důvodu různého mechanismu tvorby vazeb a různého průběhu lisovacího procesu. Použitá plniva byla hodnocena samostatně, a poté ve směších s kluznými látkami stearanem hořečnatým, stearyl fumarátem sodným a Syloidem, tj. modifikovaným koloidním oxidem křemičitým v koncentraci 0,5 a 1 %. U použitých plniv byl charakterizován obsah vlhkosti a tokové vlastnosti. U všech použitých látek byla charakterizována velikost částic, byly pořízeny snímky pomocí rastrovacího elektronového mikroskopu a stanovil se specifický povrch. Tokové vlastnosti se hodnotily rovněž u připravených směsí plniv a kluzných látek. Ze samotných plniv a jejich směsí s kluznými látkami byly lisovány tablety, průběh lisovacího procesu se hodnotil lisovací rovnicí a stanovila se pevnost tablet. Difraktogramy samotných plniv byly porovnávány s difraktogramy tablet, které byly lisovány ze samotných plniv dvěma lisovacími silami, a s drtí těchto tablet.

Ze závěrů práce vyplynulo, že použitá lisovací rovnice je schopná postihnout vlivy různého typu plniva i typu a koncentrace přidávané kluzné látky. Byly popsány vlivy jednotlivých kluzných látek na tokové vlastnosti připravených směsí, hodnoty parametrů lisovací rovnice a vlastnosti lisovaných tablet. Z použitých kluzných látek se jako nejaktivnější jeví stearan hořečnatý, neboť nejvýznamněji ovlivňoval sypnost připravených směsí, průběh lisovacího procesu i pevnost lisovaných tablet. Zjistilo se, že na některé parametry (např.  $a_2$ ,  $a_3$ ,  $\frac{1}{t_1}$  a  $\frac{1}{t_3}$ ) lisovací rovnice má Syloid velmi podobný nebo dokonce ještě větší vliv než stearan hořečnatý. Tohoto srovnatelného účinku je ale často dosahováno až při vyšší koncentraci Syloidu v porovnání se stearanem hořečnatým. Dalším pozitivním vlivem Syloidu bylo zvýšení pevnosti tablet lisovaných ze směsí s mikrokystalickou celulosou.

# Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department Department of pharmaceutical technology

Candidate **Mgr. Pavel Ondrejček**

Supervisor **prof. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc.**

Title of Doctoral Thesis **Evaluation of the influence of filler sort and lubricant type and concentration on the parameters of the compaction equation**

This thesis is dealing with an evaluation of the compaction process of pharmaceutical excipients and their mixtures. The effect of the filler type, lubricant type and its concentration on the parameters of the compaction equation developed by Assoc. Prof. RNDr. Milan Řehula, CSc. is studied.

Microcrystalline cellulose Avicel PH-200, lactose Lactochem Fine Crystals and calcium hydrogen phosphate dihydrate Emcompress were used as model fillers. These fillers of similar particle size were selected because of different bonding mechanism and varying course of the compaction process. Fillers were evaluated individually and then in their blends with lubricants magnesium stearate, sodium stearyl fumarate and Syloid, i.e. modified colloidal silica in concentration 0,5 and 1 %. Moisture content and flow properties were determined in individual fillers. Particle size distribution, scanning electron microscope pictures and specific surface area measurements were performed for all used excipients.

Flowability of the prepared mixtures of fillers and lubricants was also measured. Tablets were prepared from individual fillers and their mixtures with lubricants, the course of compaction process was studied using the compaction equation and tablet hardness was determined. Diffractograms of individual fillers were compared with diffractograms of the tablets prepared from these fillers using two compaction forces and with the crushes of these tablets.

The conclusions confirmed that this compaction equation is capable of distinguishing the effects of the different filler types, and the type and concentration of added lubricant. The influence of the individual lubricants on the flow properties, the parameter values of the compaction equation and the properties of prepared tablets were described. Magnesium stearate appears to be the most active one from used lubricants, because it affected most significantly the flowability of the prepared mixtures, the course of compaction process and the tablet hardness. It was found that Syloid had similar or even greater effect than magnesium stearate on some parameters of the compaction equation

(e.g.  $a_2$ ,  $a_3$ ,  $\frac{1}{t_1}$  and  $\frac{1}{t_3}$ ). However this similar effect is often achieved only at higher concentrations of Syloid in the comparison with the magnesium stearate. The increase of hardness of tablets prepared from mixtures with microcrystalline cellulose was another positive effect of Syloid.

# Obsah

1. Úvod .....	1
2. Teoretická část.....	3
2.1. Tablety jako léková forma.....	3
2.2. Charakteristika použitých pomocných látek.....	6
2.2.1. Použitá plniva .....	6
2.2.2. Použité kluzné látky.....	13
2.3. Lisovací proces .....	20
2.3.1. Faktory ovlivňující lisovatelnost a průběh lisovacího procesu.....	20
2.3.2. Dělení lisovacího procesu.....	24
2.3.3. Popis lisovacího procesu .....	26
2.4. Rovnice lisování.....	32
2.5. Rovnice lisování používané ve farmacii .....	33
2.5.1. Walker (1923).....	33
2.5.2. Heckel (1961) .....	34
2.5.3. Cooper-Eaton (1964).....	40
2.5.4. Kawakita (1971).....	42
2.5.5. Řehula – interpretace Řehula, Rysl (2008).....	44
2.5.6. Řehula – interpretace Řehula, Ondrejček (2014) .....	46
2.6. Méně používané rovnice lisování.....	49
2.6.1. Bal'shin (1938).....	49
2.6.2. Shapiro (1944) .....	49
2.6.3. Gurnham (1946) .....	50
2.6.4. Jones (1960) .....	51
2.6.5. Bruch (1967) .....	51
2.6.6. Kuno (1979) .....	51
2.6.7. Huang (1982).....	52
2.6.8. Ge (1991).....	52
2.6.9. Shapiro (1993) .....	53



2.6.10. Adams (1994) .....	54
2.6.11. Lordi (1997) .....	55
2.6.12. Panelli-Filho (1998) .....	55
2.6.13. Frenning (2009) .....	56
2.6.14. Ostatní rovnice lisování .....	57
3. Experimentální část .....	58
3.1. Použité suroviny .....	59
3.2. Použité přístroje a zařízení .....	60
3.3. Postupy a metody .....	67
3.3.1. Hodnocení plniv a kluzných látek .....	67
3.3.2. Příprava tabletovin .....	70
3.3.3. Hodnocení tabletovin .....	71
3.3.4. Příprava tablet .....	72
3.3.5. Hodnocení radiální pevnosti tablet .....	76
3.3.6. Měření rentgenové difrakce .....	77
3.3.7. Použité statistické metody .....	77
4. Výsledky .....	79
4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům .....	80
4.2. Tabulky .....	82
4.3. Grafy .....	90
4.4. Protokoly .....	98
4.5. Obrázky .....	162
5. Diskuze .....	174
5.1. Hodnocení vlastností plniv a jejich směsí před lisováním .....	174
5.1.1. Vliv typu plniva na tokové vlastnosti .....	174
5.1.2. Vliv typu a koncentrace kluzných látek na tokové vlastnosti .....	175
5.2. Hodnocení průběhu lisovacího procesu .....	177
5.2.1. Párové korelace mezi parametry lisovací rovnice .....	177
5.2.2. Analýza hlavních komponent parametrů lisovací rovnice .....	177
5.2.3. Analýza rozptylu prvních pěti hlavních komponent .....	179
5.2.4. Analýza rozptylu jednotlivých parametrů lisovací rovnice .....	180

5.2.5.	Analýza rozptylu parametrů lisovací rovnice pro různé typy plniva.....	181
5.2.6.	Analýza rozptylu parametrů lisovací rovnice pro kluzné látky a jejich koncentrace u mikrokystalické celulosy .....	185
5.2.7.	Analýza rozptylu parametrů lisovací rovnice pro kluzné látky a jejich koncentrace u hydrogenfosforečnanu vápenatého .....	191
5.2.8.	Analýza rozptylu parametrů lisovací rovnice pro kluzné látky a jejich koncentrace u laktosy .....	196
5.3.	Hodnocení vlastností tablet .....	200
5.3.1.	Vliv typu plniva na pevnost tablet.....	200
5.3.2.	Vliv typu a koncentrace kluzné látky na pevnost tablet .....	202
5.3.3.	Měření rentgenové difrakce .....	204
6.	Shrnutí závěrů práce.....	206
6.1.	Vliv formulačních faktorů na vlastnosti tabletovin .....	206
6.2.	Vlivu formulačních faktorů na průběh lisovacího procesu .....	206
6.3.	Vliv formulačních faktorů na vlastnosti tablet .....	207
7.	Literatura .....	208
8.	Autorské publikace .....	232
9.	Přednášky .....	289
10.	Postery.....	291
11.	Abstrakty .....	292
12.	Grantové projekty .....	294



# 1. Úvod

Tablety jsou nejčastěji používanou lékovou formou. Jedná se o pevnou lékovou formu obsahující jednu dávku léčiva a další pomocné látky. Nejčastěji se vyrábějí lisováním stejných dílů prachovitých látek nebo granulátů. Jejich výroba a adjustace je relativně snadná, rychlá a automatizovaná. Oproti ostatním lékovým formám mají tablety mnoho výhod. Patří mezi ně například snadné dávkování, vyšší stabilita léčiva, možnost řízeného uvolňování léčiva. Tablety jsou pacienti většinou dobře přijímány. Výjimkou jsou pacienti, kteří mají problémy s polykáním, ale i tento problém může být v současné době řešen například použitím perorálních tablet dispergovatelných v ústech. Mezi nevýhody tablet se řadí pomalejší nástup účinku v porovnání třeba s roztoky, což je dáno nutností rozpadu tablet na menší částice a následného rozpouštění léčiva.

Při výrobě tablet se kromě léčivých látek používají také pomocné látky. Patří mezi ně například plniva, pojiva, vlhčiva, filmotvorné látky, rozvolňovadla, kluzné látky a další. Plniva jsou pomocné látky, které mají za úkol především navýšit objem léčivé látky na zpracovatelnou úroveň. Pojiva se používají pro zvýšení soudržnosti částic léčivé látky a ostatních pomocných látek. Vlhčiva jsou látky používané především při vlhké granulaci a obalování tablet pro přípravu roztoků pojiv nebo roztoků filmotvorných látek určených k tvorbě polymerních filmů na povrchu tablet. Rozvolňovadla jsou látky, které různými mechanismy urychlují rozpad tablet na menší částice, které se pak snadněji rozpouštějí, případně uvolňují obsaženou léčivou látku. Kluzné látky jsou pomocné látky, které mají ve výrobě tablet nezastupitelnou roli. Jejich přítomnost, i ve velmi nízké koncentraci, v závislosti na způsobu a době homogenizace, může velmi výrazně ovlivnit vlastnosti lisovaných tablet. Používají se pro zvýšení sypnosti prachovitých látek a jejich směsí, snížení tření mezi lisovaným materiálem, lisovacím zařízením a mezi jednotlivými částmi lisovacího zařízení, a ke snížení lepivosti lisovaných tablet na části lisovacího zařízení.

Formulace nových přípravků ve formě tablet je složitý a časově velmi zdouhavý proces. Nejprve je nutné důkladně charakterizovat používané látky, a poté se musí volit vhodné kombinace pomocných látek pro dosažení optimálních vlastností lisovaných tablet. To je spojeno s nutností přípravy mnoha tabletovacích směsí, ze kterých se poté za určitých podmínek lisují tablety. U těchto vzorků se zkoumá několik kvalitativních parametrů,

například jejich pevnost, oděr, doba rozpadu, disoluční profily, hmotnostní a obsahová stejnoměrnost, případně stejnoměrnost dávkových jednotek. V případě, že je některá z uvedených zkoušek nevyhovující, musí se upravit buď výrobní podmínky nebo složení tabletoviny.

Kromě výše uvedených klasických metod hodnocení vlastností lisovaných tablet existují i další metody určené k popisu lisovacího procesu. Patří mezi ně například hodnocení lisovacího procesu záznamem síla-dráha, stresová relaxace, creep test, elastické zotavení a v neposlední řadě i lisovací rovnice. Každá z těchto metod je schopná charakterizovat lisovací proces jako celek, případně detailněji popsat pouze některou z jeho částí. Za pomoci hodnot parametrů těchto metod je poté možné předvídat některé problémy během lisování jako je například víčkování, odvrstvování tablet (tzv. laminace) nebo lepení tablet na části lisovacího zařízení. Tyto metody se také používají k optimalizaci složení tabletovacích směsí, výrobních operací (například mísení) a nastavení lisovacích podmínek během výroby.

Pracovníci katedry farmaceutické technologie se již dlouhodobě zabývají teorií lisování tablet. Kromě klasických, lékopisných metod, používají i další metody pro hodnocení průběhu lisovacího procesu. Pro porovnávání lisovatelnosti jednotlivých látek a jejich směsí používají již klasickou metodu záznamu síla-dráha. Kromě této metody používají ještě metodu stresové relaxace a lisovací rovnici, kterou vyvinul doc. RNDr. Milan Řehula, CSc. Tyto metody byly vypracovány pro popis lisovacího procesu pomocných látek používaných ve farmaceutickém průmyslu. Dlouhodobým záměrem je vypracovat metodiku, která by pomohla zjednodušit hodnocení přípravy nových formulací, zkrátit dobu jejich vývoje a umožnit rychle identifikovat případné problémy spojené s variabilitou jednotlivých šarží vyráběných přípravků.

## 2. Teoretická část

### 2.1. Tablety jako léková forma

Tablety jsou Českým lékopisem definovány jako pevné přípravky s obsahem jedné dávky jedné nebo více léčivých látek v jedné tabletě.<sup>1</sup> Získávají se lisováním stejných objemů částic nebo jiným vhodným výrobním postupem, jako je vytlačování (extruze) nebo lyofilizace. Tablety jsou určeny k perorálnímu podání nebo k jinému upotřebení. Nejčastější je však perorální aplikace. Některé perorální tablety se polykají celé, některé po rozžvýkání, některé se před podáním rozpouštějí nebo dispergují ve vodě a některé se ponechají v ústech, kde se z nich uvolňuje léčivá látka. Tablety určené k rozpouštění nebo dispergaci se také využívají u topických, vaginálních a rektálních přípravků.

Částice, z nichž se tablety skládají, jsou tvořeny jednou nebo více léčivými látkami s pomocnými látkami nebo bez nich. Mezi pomocné látky pro tablety patří plniva, pojiva, vlhčiva, rozvolňovadla, kluzné látky, látky modifikující uvolňování léčiva, barviva schválená oprávněnou autoritou a chuťové a aromatické přísady.

Tablety jsou nejčastěji válcovitého tvaru, ploché nebo čočkovité, hrany mohou být zkosené. Mohou mít rýhy k usnadnění jejich rozdělení a mohou být označeny nápisem nebo značkami. Tablety mohou být obalené.

Rozlišuje se několik druhů tablet pro perorální podání:

- **neobalené tablety** jsou jednovrstevné tablety vzniklé prostým lisováním částic a vícevrstevné tablety skládající se ze soustředných nebo souběžných vrstev získaných postupným lisováním částic různého složení. Použité pomocné látky nejsou určeny k řízení uvolňování léčivé látky. Neobalené tablety odpovídají obecné definici tablet.
- **obalené tablety** jsou tvořené jádrem pokrytými jednou nebo více vrstvami, zpravidla směsí různých látek jako jsou přírodní nebo syntetické pryskyřice, gumy, želatina, neaktivní a nerozpustná plniva, cukry, změkčovadla, polyoly, vosky, barviva, polymery, někdy chuťové a aromatické přísady, případně též léčivé látky. Látky určené k obalování jsou obvykle nanášeny ve formě roztoků nebo suspenzí za podmínek umožňujících odpaření rozpouštědla. Je-li obalovou vrstvou velmi tenká vrstva polymeru, jedná se o

filmem potažené tablety. Tvoří-li obalovou vrstvu více cukerných vrstev, jedná se o dražé. Obalené tablety mají hladký povrch, který je často zbarven a může být leštěný. Na řezu tabletou je patrné jádro obklopené jednou nebo více souvislými vrstvami.

- **šumivé tablety** jsou neobalené tablety, zpravidla obsahující kyselé látky a uhličitany nebo hydrogenuhličitany, které za přítomnosti vody reagují za vzniku plynného oxidu uhličitého. Jsou určeny k rozpuštění nebo dispergaci ve vodě před podáním.
- **tablety pro přípravu roztoku** jsou neobalené nebo filmem potažené tablety, které jsou určeny k rozpuštění ve vodě před podáním.
- **dispergovatelné tablety** jsou neobalené nebo filmem potažené tablety určeny před podáním k dispergaci ve vodě za vzniku homogenní disperze.
- **perorální tablety dispergovatelné v ústech** jsou neobalené tablety, které se po vložení do úst rychle dispergují ještě před jejich spolknutím.
- **enterosolventní tablety** jsou tablety se zpožděným uvolňováním. Jsou odolné vůči žaludeční tekutině a uvolňující léčivou látku až ve střevní tekutině. Obvykle se připravují z granulí nebo částic již potažených enterosolventním obalem nebo v určitých případech potahem tablet enterosolventním obalem (enterosolventně obalené tablety). Tablety s enterosolventním obalem odpovídají definici obalených tablet.
- **tablety s řízeným uvolňováním** jsou obalené nebo neobalené tablety připravené pomocí vybraných pomocných látek nebo vybraných postupů nebo kombinací obou tak, aby se dosáhlo vhodné rychlosti, místa nebo času uvolňování léčivé látky. Tablety s řízeným uvolňováním zahrnují tablety s prodlouženým uvolňováním, tablety se zpožděným uvolňováním a tablety s pulzním uvolňováním.
- **tablety pro použití v ústech** jsou obvykle neobalené tablety, jejich složení napomáhá k pomalému uvolňování a místnímu účinku léčivé látky nebo k uvolňování a vstřebávání léčivé látky v definované části úst.
- **perorální lyofilizáty** jsou pevné přípravky určené buď pro podání do úst, nebo k dispergování eventuálně k rozpuštění ve vodě před podáním.

Tablety jsou uvedeny i v částech lékopisu, které popisují jiné než perorální podání. A to v kapitole Rectalia věnované rektálním přípravkům, Vaginalia věnované vaginálním přípravkům a Oromucosalia věnované oromukosálním přípravkům. Do kapitoly Rectalia spadají „Prášky a tablety pro rektální roztoky a suspenze“, což jsou jednodávkové přípravky,

které se rozpouštějí nebo dispergují ve vodě nebo v jiném vhodném rozpouštědle těsně před podáním. Mohou obsahovat pomocné látky k usnadnění rozpouštění nebo dispergování nebo k zabránění shlukování částic. Po rozpuštění nebo dispergování vyhovují požadavkům na rektální roztoky nebo rektální suspenze, podle toho, co je vhodné. Mezi Vaginalia se řadí „Vaginální tablety“ a „Tablety pro přípravu vaginálních roztoků a suspenzí“. Vaginální tablety jsou pevné jednodávkové přípravky, které odpovídají výše uvedené definici neobalených nebo potahovaných tablet. Tablety pro přípravu vaginálních roztoků a suspenzí jsou přípravky, které se před podáním rozpouštějí nebo dispergují ve vodě. Podobně jako tablety pro rektální aplikaci mohou obsahovat pomocné látky k usnadnění rozpouštění nebo dispergace a k zabránění shlukování. Mezi Oromucosalia jsou zařazeny „Lisované pastilky“ a „Sublingvální tablety a bukální tablety“, které odpovídají všeobecné definici tablet a jsou určeny k podání pod jazyk nebo do lící dutiny pro dosažení lokálního, případně systémového účinku.

Tablety se obvykle vyrábějí lisováním stejných objemů částic nebo shluků částic vyrobených granulačními metodami. Při výrobě tablet musí být zajištěna jejich mechanická odolnost, aby se při manipulaci s nimi nedrobily nebo nelámaly. Mechanickou odolností se rozumí jejich oděr a pevnost, které je možné hodnotit lékopisnými zkouškami. Tablety mohou mít jednu nebo více dělicích rýh k rozdělení do částí, které umožní snadnější podání léčivého přípravku nebo soulad s daným dávkováním. Ve druhém případě musí být dělení tablet posouzeno a schváleno oprávněnou autoritou. Schopnost dělicí rýhy (rýh) zajistit, že pacient obdrží určenou dávku, se musí vyhodnotit v průběhu vývoje přípravku ve vztahu k hmotnostní stejnoměrnosti rozdělených částí.

Při výrobě, balení, skladování a distribuci tablet se používají vhodné způsoby k zajištění jejich mikrobiální čistoty.



## 2.2. Charakteristika použitých pomocných látek

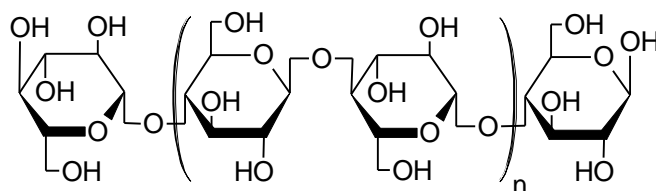
### 2.2.1. Použitá plniva

V této práci byla jako modelová plniva použita polymerní mikrokrystalická celuloza, krystalická laktosa a krystalický hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát. Tyto látky byly vybrány proto, že se při jejich lisování uplatňují různé vazebné mechanismy.

#### 2.2.1.1. Mikrokrystalická celuloza

Mikrokrystalická celuloza (MCC) má ve farmaceutickém průmyslu široké možnosti použití. V koncentracích 20 až 90 % se mikrokrystalická celuloza používá jako plnivo v tabletách, v náplni tvrdých želatinových tobolek a jako pojivo při suché i vlhké granulaci při výrobě tablet. Ve stejných koncentracích se používá jako adsorbent. Přidáním 5 až 20 % mikrokrystalické celulosy k tabletovině je možné snížit její přilnavost na části lisovacího zařízení. Přídavek 5 až 15 % mikrokrystalické celulosy do formulací urychluje rozpad tablet. Je také využívána v potravinářském a kosmetickém průmyslu.

Mikrokrystalická celuloza je čištěná a částečně depolymerizovaná celuloza. Sumární vzorec je  $(C_6H_{10}O_5)_n$  kde  $n \approx 220$  a molekulová hmotnost přibližně 36 000. Strukturní vzorec je uveden na obrázku č. 2.1. Mikrokrystalická celuloza je bílý krystalický prášek bez chuti a zápachu. Vyrábí se v různých formách. Ty se liší velikostí částic, která může být v rozsahu 20 až 180  $\mu\text{m}$ . Sypná hustota se pohybuje v rozmezí 0,35 až 0,48  $\text{g}/\text{cm}^3$ , pravá hustota 1,42 až 1,67  $\text{g}/\text{cm}^3$ . Formy mikrokrystalické celulosy se mohou lišit i obsahem vlhkosti, která může být v rozmezí od 1,5 až 5 %. Velikost částic, obsah vlhkosti a pórovitost ovlivňuje lisovatelnost a sypnost.<sup>2</sup>



Obrázek 2.1: Vzorec mikrokrystalické celulosy

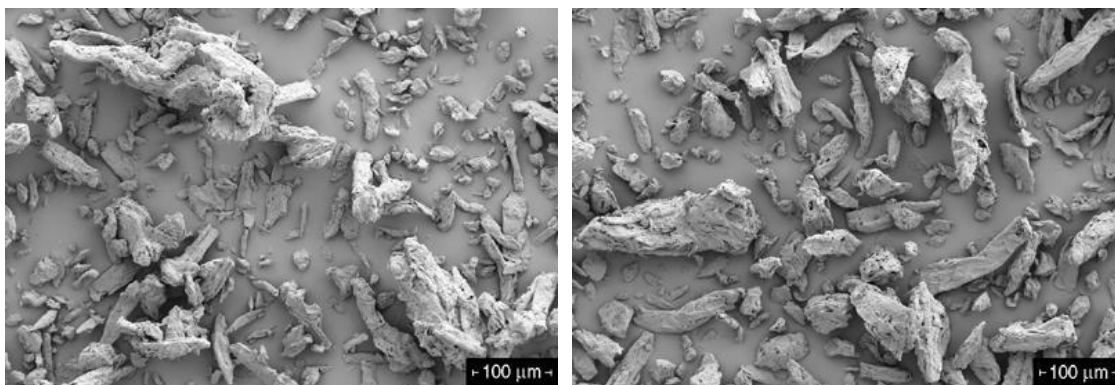
Tabulka č. 2.1 shrnuje vlastnosti jednotlivých typů mikrokrystalické celulosy firmy FMC Biopolymer vyráběné pod značkou Avicel.<sup>3</sup>

Název produktu	Velikost částic	Sypná hustota	Obsah vlhkosti
	[ $\mu\text{m}$ ]	[ $\text{g}/\text{cm}^3$ ]	[%]
Avicel DG	45	0,25 - 0,40	< 5,0
Avicel PH-101	50	0,26 - 0,31	3,0 - 5,0
Avicel PH-102	100	0,28 - 0,33	3,0 - 5,0
Avicel HFE-102	100	0,28 - 0,33	< 5,0
Avicel PH-105	20	0,20 - 0,30	< 5,0
Avicel PH-102 SCG	150	0,28 - 0,34	3,0 - 5,0
Avicel PH-200	180	0,29 - 0,36	2,0 - 5,0
Avicel PH-301	50	0,34 - 0,45	3,0 - 5,0
Avicel PH-302	100	0,35 - 0,46	3,0 - 5,0
Avicel PH-103	50	0,26 - 0,31	< 3
Avicel PH-113	50	0,27 - 0,34	< 2
Avicel PH-112	100	0,28 - 0,34	< 1,5
Avicel PH-200 LM	180	0,30 - 0,38	< 1,5
Avicel CE-15	75	neuveдено	< 8

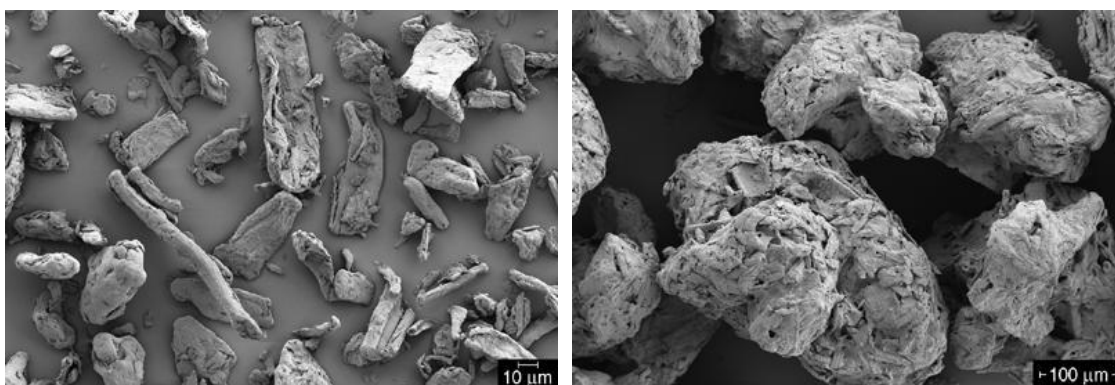
Tabulka 2.1: Vlastnosti základních typů MCC

Mikrokrystalická celulosa je těžce rozpustná v 5% roztoku hydroxidu sodného, prakticky nerozpustná ve vodě, zředěných kyselinách a ve většině organických rozpouštědel. Je velmi stabilní, ale hygroskopická, a proto by se měla skladovat v dobře uzavřených nádobách.

Vyrábí se hydrolýzou čištěné  $\alpha$ -celulosy z vláknitých částí rostlin minerálními kyselinami. Částečně depolymerizovaný produkt je pak čištěn, filtrován a sprejově sušen. Tím vznikají pórovité částice se širokou distribucí velikosti částic. Částice se pak síťují na potřebné velikostní frakce.<sup>4,5</sup> Na obrázcích č. 2.2 až 2.5 jsou snímky rastrovacího elektronového mikroskopu (SEM) různých typů mikrokrystalické celulosy.



Obrázek 2.2 a 2.3: SEM snímky mikrokrystalické celulosy Avicel PH-101 a Avicel PH-102, zvětšeno 200x, 3 kV<sup>6,7</sup>



Obrázek 2.4 a 2.5: SEM snímky mikrokrystalické celulosy Avicel PH-105 a Avicel PH-200, zvětšeno 500x a 200x, 3 kV<sup>8,9</sup>

Někteří výrobci dodávají i směsi mikrokrystalické celulosy s dalšími látkami pro zlepšení pevnosti lisovaných tablet, zlepšení sytnosti tabletoviny nebo směsi používané pro potahování tablet. Vyrábí se například směsi mikrokrystalické celulosy s fosforečnanem vápenatým, které se používají pro suchou granulaci jako je Avicel DG.<sup>10</sup> Směsi s karagenem se používají pro výrobu obalu potahovaných tablet. Příkladem takové směsi je Lustre Clear. Obal vytvořený z této směsi usnadní polykání tablet a maskuje případnou nepříjemnou chuť léčiva.<sup>11</sup> Směsi s mannitolem se používají v orálně dispergovatelných tabletách. Tato směs má v porovnání se samotnou mikrokrystalickou celulosou lepší tokové vlastnosti, lisovatelnost, urychluje rozpad tablet a je méně citlivá na přidání kluzných látek. Příkladem takové směsi je Avicel HFE-102.<sup>12</sup> Jako základ tabletovin žvýkacích tablet se používá směs s guarem. Příkladem je Avicel CE-15.<sup>13</sup> Směsi se sodnou solí karmelosy je možné použít jako

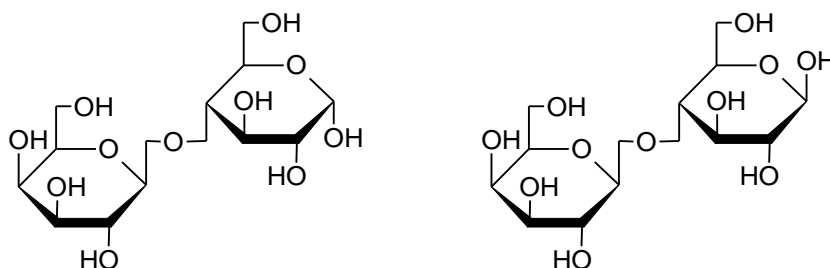
gelační a suspenzační činidlo. Příkladem je Vivapur MCG.<sup>14</sup> Přidáním koloidního oxidu křemičitého vzniká směs, která má, oproti samotné mikrokrytalické celulóze, lepší tokové vlastnosti a lisovatelnost.<sup>15</sup> Příkladem takové směsi může být Prosolv SMCC.<sup>16</sup>

V této práci byla použita mikrokrytalická celulóza Avicel PH-200 od firmy FMC Biopolymer, USA. Výrobce deklarovaná střední velikost částic je 180  $\mu\text{m}$  při obsahu 5 % vlhkosti. Sypná hustota by měla být 0,330  $\text{g}/\text{cm}^3$  a setřesná hustota 0,460  $\text{g}/\text{cm}^3$ .

#### 2.2.1.2. Laktosa

Laktosa (LAC) je ve farmaceutickém průmyslu využívána jako plnivo a pojivo při výrobě tablet, v náplni tobolek, při výrobě lyofilizovaných přípravků a při výrobě inhalačních přípravků. Je vyráběna v různých formách, s rozdílnou distribucí velikosti částic, tokovými vlastnostmi, lisovatelností, obsahem vlhkosti atd.

Laktosa je disacharid složený z galaktosové a glukosové jednotky, které jsou spojeny  $\beta$ -1 $\rightarrow$ 4 glykosidickou vazbou. Může existovat ve dvou formách a to ve formě  $\alpha$ -laktosy nebo  $\beta$ -laktosy. Podle výrobních podmínek se vyrábí  $\alpha$ -laktosa jako anhydrát nebo monohydrát, anhydrát  $\beta$ -laktosy, případně směs  $\alpha$  a  $\beta$ -laktosy, která může být amorfni. Sumární vzorec je  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$  a molekulová hmotnost 342,30, resp.  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11} \cdot \text{H}_2\text{O}$  a molekulová hmotnost 360,31 pro monohydrát. Chemický název je dle Českého lékopisu  $\beta$ -D-galaktopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\alpha$ -D-glukopyranosa, nebo  $\beta$ -D-galaktopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-glukopyranosa.<sup>17</sup> Strukturální vzorec je uveden na obrázku č. 2.6.

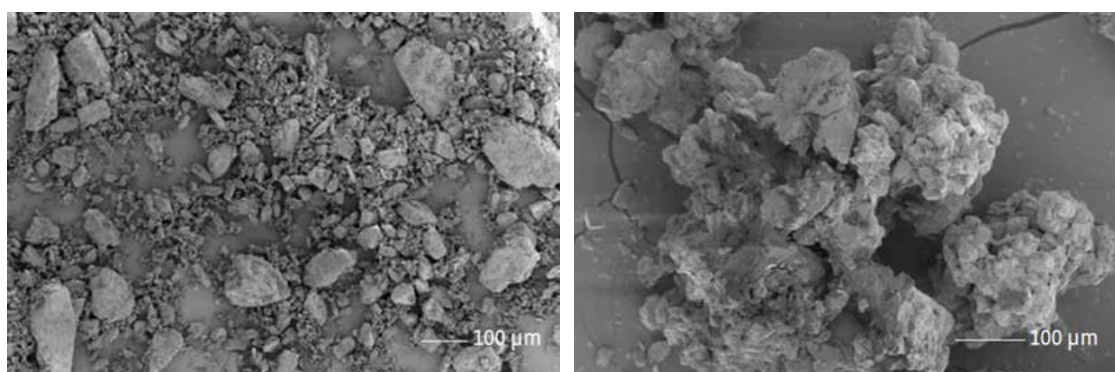


Obrázek 2.6: Vzorce  $\alpha$ -laktosy a  $\beta$ -laktosy

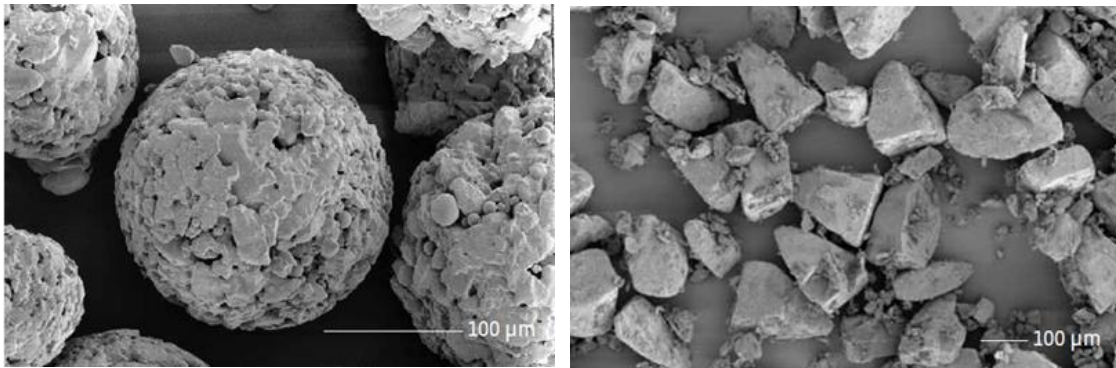
Laktosa má vzhled bílého nebo lehce nažloutlého prášku. Je bez zápachu a má lehce nasládlou chuť.  $\alpha$ -laktosa má asi 20% a  $\beta$ -laktosa asi 40% sladivost v porovnání se

sacharosu. Její sypaná hustota je 0,43 až 0,81 g/cm<sup>3</sup>, setřesná hustota 0,54 až 1,02 g/cm<sup>3</sup> a pravá hustota 1,545 až 1,589 g/cm<sup>3</sup>. Teplota tání anhydrátu  $\alpha$ -laktosy je 223 °C, anhydrátu  $\beta$ -laktosy 252 °C a monohydrátu  $\alpha$ -laktosy 201 až 202 °C. U anhydrátů se udává méně než 1 % vlhkosti, u monohydrátů až 5,5 %. Laktosy ve formě anhydrátů jsou hygroskopické a proto je potřeba je uchovávat v dobře uzavřených nádobách. Laktosa je prakticky nerozpustná v chloroformu, etanolu a éteru. Snadno, ale pomalu rozpustná je ve vodě.<sup>18</sup>

Laktosa je přírodní disacharid obsažený v mléce většiny savců. Vyrábí se ze syrovátky kravského mléka. Kravské mléko obsahuje 4,4 až 5,2 % laktosy. Laktosa představuje 38 % sušiny.  $\alpha$ -laktosa monohydrát se získává krystalizací z přesycených roztoků při teplotě pod 93 °C. V závislosti na krystalizačních a srážecích podmínkách se získávají krystaly různých tvarů. Laktosa pro přímé lisování se vyrábí sprejovým sušením suspenze krystalické  $\alpha$ -laktosy v jejím vodném roztoku. Výsledný produkt má sférické částice a může obsahovat více než 80 % krystalické a méně než 20 % amorfni formy. Anhydrát  $\alpha$  a  $\beta$ -laktosy se připravuje sušením roztoků při teplotách vyšších než 93 °C. Sušený produkt se poté drtí a prosévá na požadované velikostní frakce. Amorfni laktosu je možné připravit například lyofilizací, při které se z roztoku laktosy odstraní voda a molekuly laktosy tak nemají možnost se uspořádat do krystalické mřížky.<sup>19</sup> Na obrázcích 2.7 až 2.10 jsou SEM snímky různých typů laktosy.



Obrázek 2.7 a 2.8: SEM snímky mleté laktosy a granulované laktosy, detaily měření neuvedeny<sup>20,21</sup>



Obrázek 2.9 a 2.10: SEM snímky sprejově sušené laktosy a síťované laktosy, detaily měření neuvedeny<sup>22,23</sup>

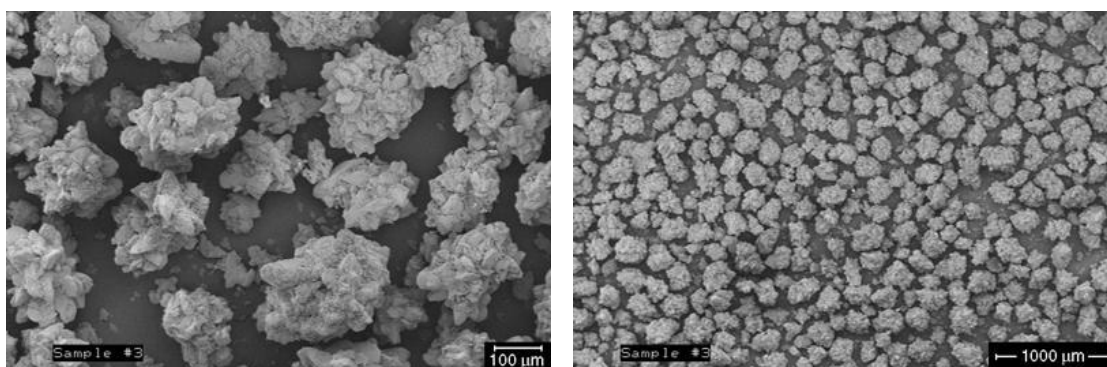
V této práci byla použita laktosa Lactochem Fine Crystals od firmy DMV – Fronterra Excipients GmbH & Co. Kg., Německo.<sup>24</sup> Jedná se o krystalickou  $\alpha$ -laktosu. Tato laktosa se při přípravě po vysušení sítuje. Výrobce deklaruje, že by měla mít úzkou distribuci velikosti částic se střední velikost částic 160  $\mu\text{m}$ . Měla by obsahovat maximálně 5 % celkové vlhkosti. Sypná hustota by měla být 0,730  $\text{g}/\text{cm}^3$  a setřesná hustota 0,850  $\text{g}/\text{cm}^3$ .

### 2.2.1.3. Hydrogenfosforečnan vápenatý

Hydrogenfosforečnan vápenatý je používán ve výrobě tablet. Používá se jako plnivo při výrobě tablet a náplní tobolek, jako protispékavá látka. V potravinářském průmyslu se používá jako zdroj vápníku a fosforu. Má výborné sypné vlastnosti. Jeho abrazivita je však nevýhodná při lisování tablet, neboť dochází k obrušování částí lisovacích zařízení, a proto je nutné používat kluzné látky pro snížení tření. Nejčastěji se používá ve směsi s 1 % stearanu hořečnatého nebo 1 % stearyl fumarátu sodného.<sup>25</sup>

Je to bílý prášek bez chuti a zápachu. Není hygroskopický. Jedná se o anorganickou látku vyráběnou ve formě dihydrátu a anhydrátu. Chemický vzorec hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu je  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ . Molekulová hmotnost je 172,1. Hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát krystalizuje v jednoklonné (monoklinické) krystalografické soustavě a má vyšší hustotu než hydrogenfosforečnan vápenatý anhydrát. Na druhou stranu má nižší specifický povrch. Hydrogenfosforečnan vápenatý anhydrát má chemický vzorec  $\text{CaHPO}_4$  s molekulovou hmotností 136,1.<sup>25</sup> SEM snímky hydrogenfosforečnanu vápenatého jsou na obrázcích č. 2.11 a 2.12. Hydrogenfosforečnan

vápenatý anhydrát krystalizuje v trojklonné (triklinické) krystalografické soustavě. Při stejném lisovacím tlaku poskytuje hydrogenfosforečnan vápenatý anhydrát méně pevné tablety než hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát.<sup>26</sup> Tablety lisované z těchto materiálů mívají nižší radiální pevnost než tablety lisované například z mikrokrystalické celulosy. Je to z důvodu mohutné fragmentace částic a tvorbě slabších vazeb mezi částicemi. Fragmentace částic hydrogenfosforečnanu se projevuje nárůstem specifického povrchu s rostoucí lisovací silou. Při fragmentaci dochází k tvorbě nových povrchů mezi částicemi, a proto přídavek kluzných látek k tomuto materiálu minimálně ovlivňuje pevnost tablet. S rostoucím lisovacím tlakem navíc dochází k opakované fragmentaci částic tohoto plniva.<sup>27,28</sup>



Obrázek 2.11 a 2.12: SEM snímky hydrogenfosforečnanu vápenatého Emcompress Anhydrous, zvětšení 200x, 5 kV a 50x, 5 kV<sup>29,30</sup>

Hydrogenfosforečnan vápenatý je vyráběn reakcí kyseliny fosforečné s hydroxidem vápenatým získaným z vápence. Produkt je poté sušen do požadovaného obsahu vlhkosti. Po vysušení je materiál drcen, případně mlet a poté síťován na frakce požadované velikosti.<sup>25,31</sup>

V experimentální části této práce se použil hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát Emcompress od firmy JRS Pharma GmbH & Co. Kg., Německo. Měl být mít střední velikost částic 180  $\mu\text{m}$ , sypanou hustotu 0,915  $\text{g}/\text{cm}^3$  a setřesnou hustotu 1,170  $\text{g}/\text{cm}^3$ . Výrobce nespécifikuje obsah vlhkosti.

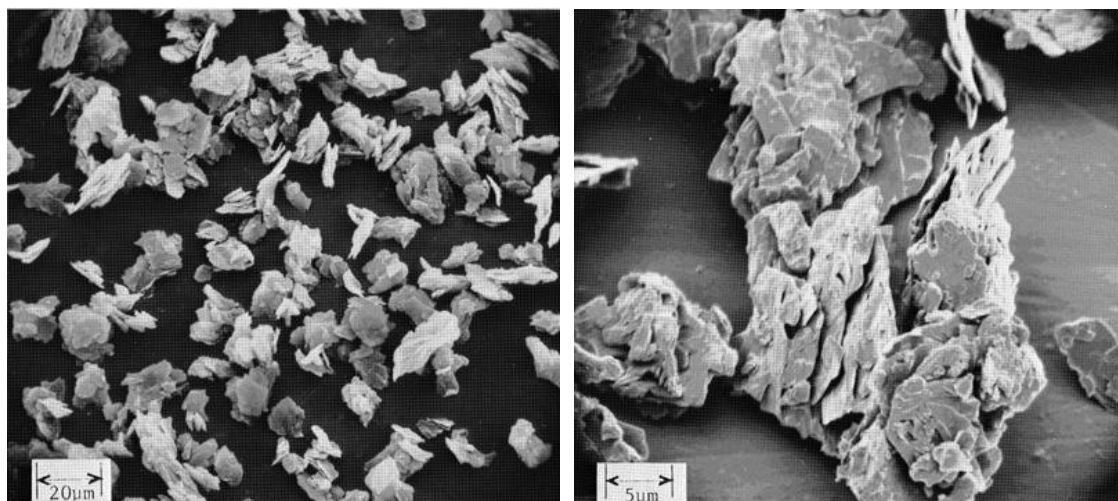
## 2.2.2. Použité kluzné látky

Jako modelové kluzné látky se použily hydrofobní stearan hořečnatý, hydrofilnější stearylfumarát sodný a hydrofilní modifikovaný koloidní oxid křemičitý.

### 2.2.2.1. Stearan hořečnatý

Stearan hořečnatý se primárně používá jako kluzná látka při výrobě tablet a tobolek a to v koncentracích od 0,25 do 5 %. Hodně se používá i v kosmetickém a potravinářském průmyslu.

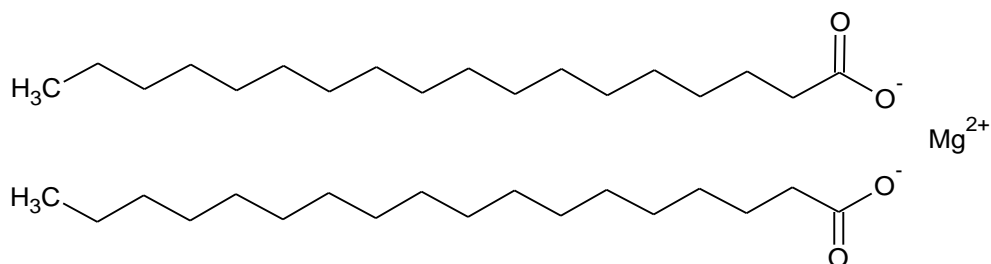
Je to velmi jemný bílý prášek se slabou vůní kyseliny stearové s charakteristickou chutí. Na dotek je mastný a okamžitě přilne k pokožce. Sypná hustota je  $0,159 \text{ g/cm}^3$ , setřesná hustota  $0,286 \text{ g/cm}^3$  a jeho pravá hustota je  $1,092 \text{ g/cm}^3$ . SEM snímky stearanu hořečnatého jsou na obrázcích č. 2.13 a 2.14. Různí výrobci mohou používat různé výrobní procesy. Proto je teplota tání běžně používaného stearanu hořečnatého, který může existovat ve více krystalických formách a obsahovat různé množství vlhkosti a případně i jiné mastné kyseliny v rozmezí od 117 do 150 °C. Stearan hořečnatý obsahující pouze kyselinu stearovou má teplotu tání 126 až 130 °C. Je téměř nerozpustný v etanolu, éteru a vodě. Slabě rozpustný v horkém benzenu a horkém 95% etanolu. Jeho specifický povrch se udává 1,6 až 14,8  $\text{m}^2/\text{g}$  a je opět závislý na metodě výroby a dalším zpracování.<sup>32</sup> Bylo prokázáno, že šarže stearanu hořečnatého s menšími částicemi a vyšším specifickým povrchem mají lepší lubrikační účinky než šarže s většími částicemi a menším specifickým povrchem.<sup>33</sup>





Obrázek 2.13 a 2.14: SEM snímky stearanu hořečnatého, zvětšení 600x a 2400x, další detaily měření neuvedeny<sup>34,35</sup>

Jedná se o hořečnatou sůl kyseliny stearové (oktadekanové). Sumární vzorec je  $C_{36}H_{70}MgO_4$  a molekulová hmotnost 591,34. Strukturní vzorec je uveden na obrázku č. 2.15.



Obrázek 2.15: Strukturní vzorec stearanu hořečnatého

Vyrábí se reakcí vodného roztoku chloridu hořečnatého se stearem sodným, případně reakcí oxidu, hydroxidu nebo uhličitanu hořečnatého s kyselinou stearovou za zvýšené teploty. Může být vyráběn jako trihydrát, dihydrát a anhydrát. Anhydrát je možné připravit sušením hydrátů při teplotě 105 °C.<sup>32</sup>

Použití této látky je obtížné z důvodu vysoké variability složení mezi šaržemi i výrobci. Jedná se o nejednotnost specifického povrchu, velikosti částic, krystalické struktury i obsažené vlhkosti. Tyto rozdíly mohou být způsobeny stupněm hydratace, způsobem výroby, sušením a podmínkami skladování.<sup>36</sup> Stearan hořečnatý je hydrofobní kluzná látka, která vytváří na povrchu částic hydrofobní film. Tento film poté ovlivňuje řadu vlastností lékových forem, ve kterých je stearan hořečnatý obsažen. Může například výrazně snižovat pevnost tablet. Zuurman a ostatní to zdůvodňují blokováním vazebných interakcí mezi částicemi plniva.<sup>37</sup> Použitím stearanu hořečnatého se může výrazně prodlužovat doba rozpadu tablet.<sup>38</sup> Stearan hořečnatý taktéž zpomaluje uvolňování léčivé látky z tablet.<sup>39</sup> Tomuto nechtěnému prodlužování doby rozpadu a zpomalování rychlosti uvolňování léčivé látky z tablety je možné předcházet přidáváním tzv. rozvolňovadel do tabletovin.<sup>40</sup> U některých formulací se může naopak stearan hořečnatý využít jako hydrofobní nosič pro zpomalení uvolňování léčivé látky.<sup>41</sup> Další nepříjemnou vlastností stearanu hořečnatého jsou možné interakce s léčivými látkami, například s kyselinou acetylsalicylovou,

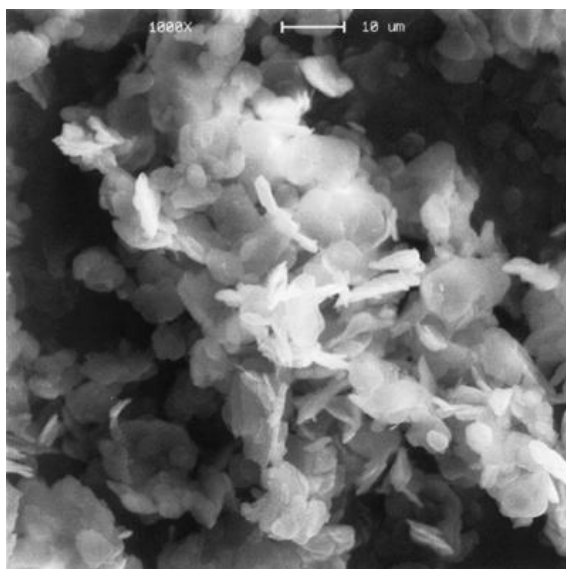
risperidonem a dalšími.<sup>42,43</sup> Při lisování lze však využít jeho účinku na snížení síly potřebné k vytlačení tablety z matrice, efekt byl popsán u granulátu složeného z laktosy a škrobu, ke kterému se přidalo 0,1 % stearanu hořečnatého.<sup>44</sup>

V experimentu se použil stearan hořečnatý od firmy JRS Pharma GmbH & Co.Kg., Německo.

#### 2.2.2.2. Stearyl fumarát sodný

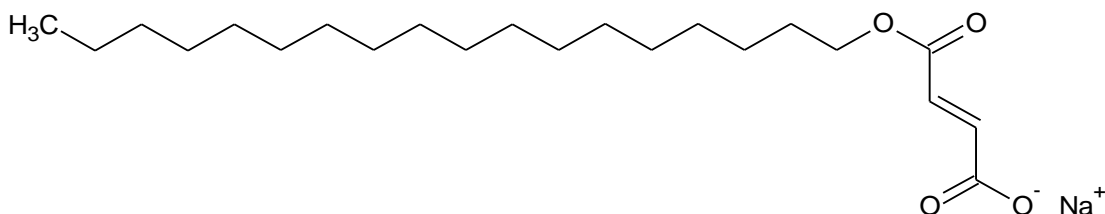
Stearyl fumarát sodný se obvykle využívá v koncentracích 0,5 až 2,0 % jako kluzná látka při výrobě tablet a tobolek. Používá se také v potravinářském průmyslu například pro zlepšení sypných vlastností mouky a škrobů, zlepšení kynutí těst atd.

Je to jemný bílý prášek s aglomeráty plochých kruhovitých částic, nebo jehličkovitých útvarů. SEM snímek stearyl fumarátu sodného je na obrázku č. 2.16. Jeho sypná hustota je 0,20 až 0,35 g/cm<sup>3</sup>, setřesná hustota 0,30 až 0,50 g/cm<sup>3</sup> a pravá hustota 1,11 g/cm<sup>3</sup>. Taje při 224 až 245 °C. Je prakticky nerozpustný v acetonu, chloroformu a etanolu, těžce rozpustný v metanolu a studené vodě, velmi dobře rozpustný v horké vodě. Specifický povrch je 1,2 až 2,0 m<sup>2</sup>/g.<sup>45</sup>



Obrázek 2.16: SEM snímek stearyl fumarátu sodného, zvětšení 1000x, další detaily měření neuvedeny<sup>46</sup>

Jedná se o sodnou sůl monostearyl fumarátu. Chemický název je natrium-oktadecyl-(*E*)-butendioát. Sumární vzorec je  $C_{22}H_{39}NaO_4$  a molekulová hmotnost 390,5. Strukturální vzorec je uveden na obrázku č. 2.17.



Obrázek 2.17: Strukturální vzorec stearyl fumarátu sodného

Vyrábí se reakcí kyseliny stearové s anhydriátem kyseliny maleové. Výsledný produkt se pak sráží za vzniku sodné soli, suší a sítuje.

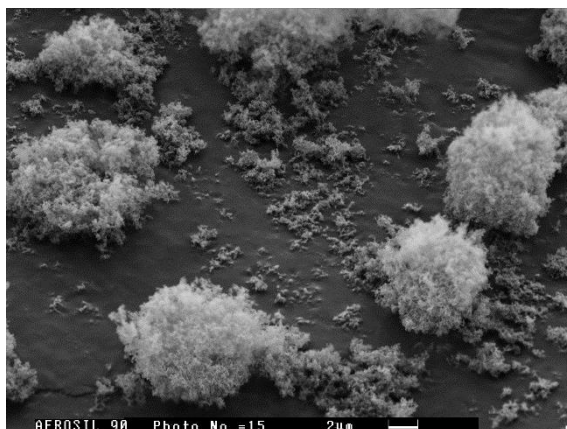
V porovnání se stearanem hořečnatým nebo kyselinou stearovou je méně hydrofobní, proto také méně negativně ovlivňuje vlastnosti tablet. Pevnost tablet ze směsných suchých pojiv složených z  $\alpha$ -laktosy monohydrátu a různých typů celulosy obsahujících stearyl fumarát sodný je vyšší než pevnost tablet obsahujících stearan hořečnatý.<sup>47</sup> Při porovnání obou lubrikantů se zjistilo, že tablety se stearyl fumarátem sodným rychleji absorbují vodu<sup>48</sup>, dříve se rozpadají<sup>49</sup>, rychleji uvolňují léčivou látku<sup>50</sup> a méně ovlivňují energetické parametry záznamu síla-dráha.<sup>51</sup> Podobně jako při použití stearanu hořečnatého se i při použití stearyl fumarátu sodného sníží síla potřebná pro vytlačení tablety z matrice. Studie Hofmanna et al. potvrdila, že oba lubrikanty lze použít pro externí lubrikaci při výrobě tablet.<sup>52</sup>

Použitým stearyl fumarátem sodným byl PRUV firmy JRS Pharma GmbH & Co.Kg. Výrobce uvádí, že použitím této látky se odstraní mnoho nežádoucích vlivů stearanu hořečnatého, jako například inkompatibility s léčivými látkami, tvorby hydrofobních filmů na povrchu částic a s tím spojené snižování pevnosti, zvyšování oděru, zpomalování rozpadu a snižování rychlosti uvolňování léčivých látek z tablet. Výrobce dále udává, že se tato látka dá využít i při výrobě šumivých tablet.<sup>53</sup>

### 2.2.2.3. Koloidní oxid křemičitý

Jako kluzná látka se koloidní oxid křemičitý používá v koncentracích 0,1 až 1 %. V koncentracích 0,5 až 2,0 % zvyšuje viskozitu čípkoviny při výrobě čípků. V koncentracích 1,0 až 5,0 % stabilizuje emulze a v koncentracích 2,0 až 10,0 % suspenze. Využívá se i jako protispékavá látka, rozvolňovadlo a viskozifiant. Použití nachází nejen ve farmaceutickém průmyslu, ale i v kosmetickém a potravinářském průmyslu.

Je to lehký, bílý, lehce namodralý prášek s malými částicemi a velkým specifickým povrchem. SEM snímek koloidního oxidu křemičitého je na obrázku č. 2.18. Je bez zápachu a chuti. Sytná hustota je 0,029-0,042 g/cm<sup>3</sup>, setřesná hustota 0,040 až 0,280 g/cm<sup>3</sup>. Taje při 1600 °C. Je nerozpustný v organických rozpouštědlech, vodě a kyselinách s výjimkou fluorovodíkové kyseliny. Je rozpustný v horkých roztocích hydroxidů. S vodou tvoří koloidní disperze. Specifický povrch je 100 až 400 m<sup>2</sup>/g.<sup>54</sup>



Obrázek 2.18: SEM snímek koloidního oxidu křemičitého Aerosil 90, detaily měření neuvedeny<sup>55</sup>

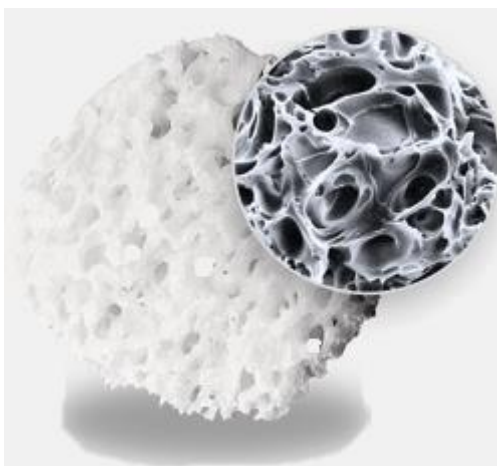
Koloidní oxid křemičitý má molekulovou hmotnost 60,08 s velikostí částic přibližně 15 nm.

Je možné jej vyrobit mnoha způsoby.<sup>56</sup> Nejčastěji se vyrábí odpařováním chlorosilanů (např. tetrachlorosilanu SiCl<sub>4</sub>) při 1200 až 1800 °C vodíko-kyslíkovým hořákem. Rychlým ochlazením taveniny vznikají amorfni částice malých rozměrů.<sup>57</sup>

Využití koloidního oxidu křemičitého při výrobě tablet má mnohé výhody. Jedná se o hydrofilní látku, a proto nemá tolik negativních vlivů na vlastnosti lisovaných tablet jako hydrofobní kluzné látky. Jonatová ve své práci ukázala, že tablety lisované ze směsi škrobu Starch 1500 a koloidního oxidu křemičitého mohou mít vyšší pevnost než tablety lisované ze samotného plniva. Dále porovnávala pevnost tablet lisovaných ze samotné mikrokrystalické celulosy Avicel PH-101, ze škrobu Starch 1500 nebo laktosy Tablettose 80, a jejich směsí s koloidním oxidem křemičitým Aerosil 200 a stearanem hořečnatým. Zjistila, že tablety s touto směsí měly podobnou nebo vyšší pevnost v porovnání s tabletami lisovanými ze samotných plniv.<sup>58</sup> Podle tvrzení výrobců by měl koloidní oxid křemičitý zlepšovat tokové vlastnosti tabletovin a tím zlepšovat hmotnostní stejnoměrnost tablet, snižovat nebezpečí spékání tabletovin, pohlcovat přebytečnou vlhkost a snižovat oděr tablet.<sup>59</sup>

Některé studie poukazují na možné nebezpečí používání nanočástic jako kluzných látek. Nanočástice prý spouští imunitní systém a mohou vyvolávat plicní a kardiovaskulární onemocnění. Například Reijnders ve své práci shrnul poznatky o nanočásticích oxidu titaničitého a koloidního oxidu křemičitého.<sup>60</sup>

V experimentu se použil Syloid 244 FP EU od firmy Grace GmbH & Co. Kg, Německo.<sup>61</sup> Je to modifikovaný koloidní oxid křemičitý, který se vyrábí neutralizací vodného roztoku silikátů alkalických kovů („vodní sklo“) kyselinou sírovou. Produkt se suší, mele, prosévá a případně modifikuje. Vzhled částice této látky je na obrázku č. 2.19. Výrobce udává průměrnou velikost částic 2,5 až 3,7  $\mu\text{m}$  a dále specifikuje jeho použití jako kluzné látky v koncentracích 0,25 až 0,50 %. Při použití této kluzné látky se může snížit oděr tablet a dokonce i zvýšit jejich pevnost.<sup>62</sup> Má i vynikající absorpční schopnosti: 100 g této látky je schopné nasát až 300 g kapalin. Využívá se také jako zahušťovadlo, gelační a suspenzační činidlo. Kapilárním nasáváním vlhkosti do tablet urychluje jejich rozpad. Dále se dá použít jako vysoušedlo. V porovnání s klasickým koloidním oxidem křemičitým má menší prašnost. Tato pomocná látka může být dále modifikována pro použití jako plnivo pro silně hydrofobní polymery a jako stacionární fáze pro plynovou chromatografii.<sup>63</sup>



Obrázek 2.19: Pórovitá struktura Syloidu 244 FP EU <sup>64</sup>

## 2.3. Lisovací proces

Tablety se nejčastěji vyrábějí lisováním stejných objemů práškovitých částic nebo granulátů. Při lisování se využívá schopnosti lisovaných materiálů tvořit za zvýšeného tlaku výlisky - lisovatelnost.<sup>65</sup> Lisovatelnost materiálů je možné hodnotit pomocí pevnosti lisovaných tablet, hodnot parametrů záznamu síla-dráha, průběhem lisovacího procesu za využití lisovacích rovnic atd.<sup>66,67,68</sup> Lisovatelnost materiálů je závislá na mnoha faktorech. Patří mezi ně například velikost částic, jejich tvar, specifický povrch a povrchové nerovnosti částic, pórovitost, křehké nebo plastické vlastnosti (chování), typ intermolekulárních vazebných interakcí, obsah vlhkosti, teplota tání, přítomnost kluzných látek, rychlost lisování a lisovací tlak.

### 2.3.1. Faktory ovlivňující lisovatelnost a průběh lisovacího procesu

#### 2.3.1.1. Velikost částic

Vliv velikosti částic na lisovatelnost zkoumal například Vromans při hodnocení lisovatelnosti laktosy. Zjistil, že velikost částic výrazně ovlivňuje pevnost tablet. S rostoucí velikostí částic lisované laktosy klesala radiální pevnost tablet.<sup>69</sup> Lisovatelnost mikrokrytalické celulosy je na velikosti částic méně závislá.<sup>70</sup> Velikost částic také ovlivňuje sypanost tabletovin a tím i obsahovou stejnoměrnost tablet.<sup>71</sup>

#### 2.3.1.2. Tvar částic

Obae zkoumal vliv tvaru částic na pevnost tablet. Zjistil, že čím větší je poměr mezi délkou a šířkou částice (vláknité a tyčinkovité částice), tím lépe se lisují a tablety mají vyšší pevnost.<sup>72</sup> Vliv tvaru částic na lisovatelnost směsí mikrokrytalické celulosy s laktosou, práškovanou celulosou a kyselinou acetylsalicylovou mimo jiné sledoval Podczeck. Lisovatelnost hodnotil za využití Kawakitovy rovnice lisování. Zjistil, že směsi s různými tvary částic mohou velmi výrazně ovlivnit průběh lisovacího procesu, především pak objemovou redukci, kterou popisuje jeden z parametrů Kawakitovy rovnice. Čím menší a nepravidelnější byly lisované částice, tím větší byla objemová redukce.<sup>73</sup>

#### 2.3.1.3. Specifický povrch

Vlivem specifického povrchu a povrchovými vlastnostmi se ve své práci zabýval Nyström. Porovnával lisovatelnost mikrokystalické celulosy, škrobu, laktosy, hydrogenfosforečnanu vápenatého a dalších látek. Zjistil, že s rostoucím specifickým povrchem se zlepšuje lisovatelnost. Tvrdí také, že materiály, které mají částice nepravidelného tvaru a povrchu se lépe lisují než částice pravidelné s hladkým povrchem. Vysvětluje to tak, že s rostoucí nepravidelností částic a jejich povrchů se zvyšuje specifický povrch a tím i možnost tvorby vazeb.<sup>74</sup>

#### 2.3.1.4. Pórovitost

Patel se ve své práci mimo jiné zabýval vlivem pórovitosti, resp. sypné hustoty na lisovatelnost různých látek používaných ve farmaceutickém průmyslu. Zjistil, že s rostoucí pórovitostí materiálu se zlepšuje lisovatelnost.<sup>75</sup>

#### 2.3.1.5. Typ chování materiálů

Podle chování materiálů během lisování je možné rozlišovat materiály plastické a křehké.<sup>76</sup> Jako plastický materiál je možné označit mikrokystalickou celulosu a některé typy laktosy. Mezi křehké materiály je možné zařadit krystalické typy laktosy a hydrogenfosforečnan vápenatý. Tyto látky mají také různý mechanismus deformace. U křehkých látek dochází hlavně k fragmentaci a v menší míře i k elastickým a plastickým deformacím. U plastických látek dochází hlavně k plastickým deformacím, dále k elastickým deformacím a případně k fragmentaci částic. Typ chování látek a mechanismus deformace částic materiálů používaných ve farmacii ve své práci shrnuli Roberts a Rowe (viz tabulka č. 2.2).<sup>77</sup>

Govedarica ve své práci porovnává křehké a plastické materiály. Došla k závěru, že látky plastické mají vyšší elasticitu a plasticitu než křehké materiály, u kterých dochází během lisování k fragmentaci částic. Rovněž hodnotila i pevnost tablet a zjistila, že pevnost tablet lisovaných z plastických materiálů je vyšší než pevnost tablet lisovaných z křehkých materiálů.<sup>78</sup> Rozdílné chování materiálů během lisování je patrné i ze záznamů Heckelovy analýzy. U plastických látek je počátek záznamu Heckelovy rovnice lineární a u krystalických je zakřivený.<sup>79</sup> To ve své práci prokázali i Ilkka a Paronen. Sledovali binární směsi



mikrokrystalické celulosy s fosforečnanem vápenatým a zjistili, že čím větší byl podíl krystalického fosforečnanu vápenatého, tím prohnutější byl počátek Heckelova záznamu.<sup>80</sup>

Materiál	Popis	Mechanismus deformace
Fosforečnan vápenatý	Tvrký a křehký	Fragmentace
Paracetamol	Středně tvrdý a křehký	Fragmentace, v menší míře plastické deformace
Laktosa	Středně tvrdý a plastický nebo křehký	Fragmentace, případně plastické deformace
Mannitol	Středně tvrdý a křehký	Plastické deformace a případně fragmentace
Sacharosa	Středně tvrdý a křehký	Plastické deformace a případně fragmentace
Mikrokrystalická celuloza	Měkký a plastický	Plastické deformace, v menší míře fragmentace
Kukuřičný škrob	Měkký a plastický	Plastické a elastické deformace

Tabulka 2.2: Popis typu chování a mechanismu deformace vybraných látek<sup>77</sup>

#### 2.3.1.6. Typ vznikajících vazebných interakcí

Při lisování dochází k interakcím mezi částicemi lisovaného materiálu.<sup>81</sup> Tyto interakce je možné různě třídit.<sup>82</sup> Typ vazebné interakce, která se uplatňuje při lisování, výrazně ovlivňuje například pevnost tablet.<sup>83</sup> Za nejdůležitější vazebné interakce při výrobě tablet jsou považovány následující:<sup>84</sup>

- *Pevné můstky*, které vznikají krystalizací amorfni látky, případně chemickou reakcí. Dochází k pevnému spojení částic. Pevné můstky vznikají například při použití polyvinylpyrrolidonu jako pojiva. Jedná se o velmi pevné vazebné interakce.<sup>74</sup>
- *Vazebné mezičásticové interakce* jsou slabší vazebné interakce, které mají nižší vazebnou energii než kovalentní vazba (40 kJ/mol). Mezi nejdůležitější mezičásticové vazebné interakce patří vodíkové vazby a vodíkové můstky, které se vytvářejí například při lisování laktosy, škrobů a celulosy, a van der Waalsovy vazby, které vznikají například při lisování krystalických látek jako laktosy nebo hydrogenfosforečnanu vápenatého. Typ vazebné interakce je možné zjišťovat například mikroskopem atomárních sil (AFM, Atomic Force Microscopy).<sup>85</sup>

- *Mechanické zahákování* se vyskytuje hlavně při lisování polymerních látek s dlouhými řetězci jako je mikrokrytalická celuloza nebo karagenan.<sup>86</sup>

#### 2.3.1.7. Vlhkost

Lisovatelnost materiálů může dále ovlivňovat vlhkost. U většiny látek používaných ve farmaceutickém průmyslu se s rostoucí vlhkostí zlepšuje lisovatelnost.<sup>87,88</sup> Přítomnost optimálního množství vody v tabletovině může přispívat k tvorbě vodíkových můstků a pevných můstků. To se projevuje zvýšením pevnosti výlisků.<sup>89</sup> Nízký obsah vlhkosti může být důvodem pro tzv. víčkování tablet. Naopak zvýšené množství vlhkosti může snižovat kontaktní plochu mezi částicemi a blokovat tvorbu vazeb mezi částicemi, což se projeví ve snížení pevnosti tablet.<sup>90</sup>

#### 2.3.1.8. Přítomnost kluzných látek

Přítomnost kluzných látek často zhoršuje lisovatelnost materiálů. Některé kluzné látky vytvářejí na povrchu částic lisovaných materiálů film, který brání tvorbě mezičásticových vazeb.<sup>91</sup> K těmto závěrům došel ve své práci například van Veen. Potvrdil snižování pevnosti tablet lisovaných z mikrokrytalické celulosy po přidání stearanu hořečnatého.<sup>92</sup>

#### 2.3.1.9. Teplota

Lisované materiály se mohou během stlačování zahřívat. Larhib ve své práci sledoval pevnost tablet ze směsí hydrogenfosforečnanu vápenatého a polyethylenglykolu 10 000, který má teplotu tání přibližně 67 °C. Zjistil, že tablety lisované z těchto směsí měly vyšší pevnost, než tablety lisované ze samotných surovin. Předpokládají tavení polyethylenglykolu během lisování a jeho následné ztuhnutí po ukončení lisování.<sup>93</sup> Dále bylo zjištěno, že některé látky za zvýšené teploty poskytují pevnější výlisky než za nižších teplot.<sup>94,95</sup> Rovněž bylo prokázáno, že s rostoucím lisovacím tlakem se během lisování zvyšuje i teplota lisovaného materiálu.<sup>96</sup>

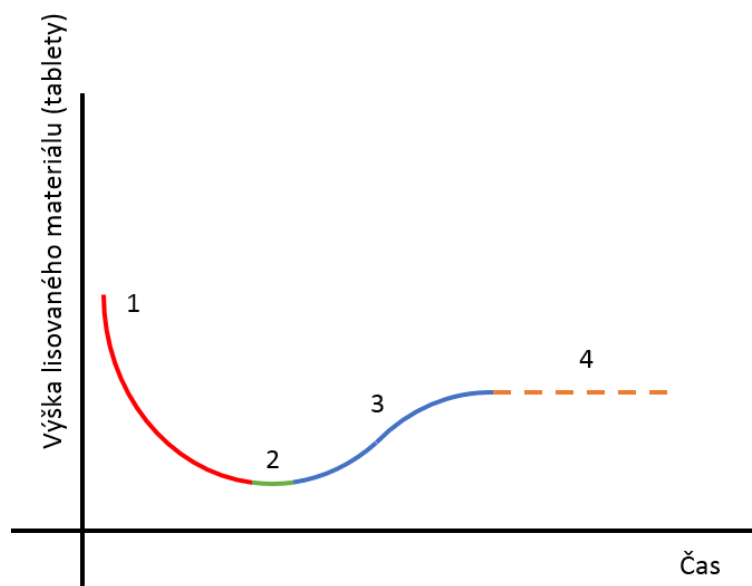
#### 2.3.1.10. Lisovací tlak a rychlost lisování

Lisovací tlak je jedním ze základních faktorů, které ovlivňují průběh lisování a vlastnosti tablet.<sup>97</sup> Mnoho studií dokázalo vliv lisovací síly na lisovatelnost různých

materiálů používaných ve farmaceutickém průmyslu.<sup>98,99,100</sup> S rostoucí rychlostí lisovacího procesu se zkracuje doba potřebná pro tvorbu vazeb. Projevuje se to vyšší relaxací tablet a jejich nižší pevností.<sup>101</sup> Vlivy lisovacího tlaku na parametry lisovacích rovnic popsal ve své práci Patel. S rostoucím lisovacím tlakem stoupaly hodnoty parametru Heckelovy rovnice, která popisuje schopnost materiálu podléhat plastickým deformacím. S rostoucím lisovacím tlakem stoupala i pevnost tablet.<sup>102</sup>

### 2.3.2. Dělení lisovacího procesu

Lisovací proces je možné dělit do několika fází (viz obrázek č. 2.20). Na vlastní kompresní fázi, ve které dochází k nárůstu lisovacího tlaku a ke stlačování materiálu (1. fáze) a na dekompresní fázi, ve které dochází k poklesu lisovacího tlaku a uvolňování lisovaného materiálu (3. fáze). Mezi kompresní a dekompresní fází je ještě krátká mezifáze, ve které je dosaženo maximálního stlačení materiálu a nejvyššího lisovacího tlaku (2. fáze). Poté se ještě popisuje tzv. relaxační fáze, která začíná po vyjmutí nebo vysunutí výlisku z lisovacího zařízení (4. fáze).



Obrázek 2.20: Schéma průběhu lisovacího procesu

V různých průmyslových odvětvích jsou fáze lisovacího procesu popisovány jinak a většinou se zabývají pouze kompresní fází. O dělení a popis lisovacího procesu se pokoušeli například Bal'shin, Rakovski nebo Walker, ale prvními autory, kteří definovali lisování jako

vícefázový (třífázový) děj, byli Seeling a Wulff. Tvrdili, že v první fázi dochází k přeskupování a přibližování částic, následovaném elastickými a plastickými deformacemi a nakonec zhutňování výlisku a jeho případná fragmentace.

Hersey a Rees ve své práci tvrdí, že lisovací proces je možné popsat pěti fázemi. Přeskupování částic v první fázi, tvorbou kleneb a můstků, které brání stlačování a dalšímu pohybu částic v druhé fázi. Ve třetí fázi prý dochází k elastickým a plastickým deformacím. Poté následuje zhutňování spojené s fragmentací částic a nakonec prý dochází ke zpevňování výlisku, které je podobné stlačování bezpórovitého materiálu.<sup>103</sup> Leuenberger k tomu dodává, že u různých materiálů mohou některé fáze chybět nebo probíhat v jiném pořadí.<sup>104</sup>

MacLeod popisuje čtyři fáze lisování keramických materiálů. Tvrdí, že v první fázi dochází k přeuspořádání částic, které se dostávají do těsných kontaktů. To je spojeno s velkou změnou objemu. Ve druhé fázi se s rostoucím lisovacím tlakem objem mění minimálně. Je to způsobeno tvorbou kleneb mezi částicemi, které brání dalším pohybům částic. Ve třetí fázi dochází k různým deformacím částic a jejich spojování a fragmentaci. To je spojeno s výraznou objemovou redukcí. Čtvrtou fázi popisuje jako zpevňování výlisků. V této fázi se s rostoucím lisovacím tlakem objem mění minimálně. Dále už ale nepopisuje, co se děje s výliskem ve chvíli kdy přestane působit lisovací síla.<sup>105</sup>

Hoag rovněž dělí kompresní fázi lisovacího procesu do čtyř fází. Tvrdí, že v první fázi dochází k přeskupování částic. V druhé fázi dochází k elastickým, viskoelastickým a plastickým deformacím částic. Ve třetí fázi dochází k fragmentaci částic a až ve čtvrté fázi dochází ke tvorbě mezičásticových vazeb.<sup>106</sup>

Rudnic popisuje lisování farmaceutických látek jako třífázový proces. V první fázi dochází k přeskupování částic. Druhou fázi popisuje jako vratnou elastickou deformaci materiálu, která je u farmaceutických látek velmi krátká. Pokud by se v této fázi snížil lisovací tlak tak by částice nabyly svůj původní tvar. Třetí fázi popisuje jako nevratnou plastickou deformaci materiálu spojenou s fragmentací částic a vznikem tablety. Dále tvrdí, že pokud se po zformování tablety stále zvyšuje lisovací tlak, dochází k praskání výlisků. Pokud se materiál lisuje příliš vysokou rychlostí, tak mohou tablety během dekomprese

praskat.<sup>107</sup> Fragmentace, ke které dochází během lisování, je spojená s tvorbou nových mezipovrchů, je zodpovědná za výraznou redukci objemu lisovaného materiálu a vyšší energetickou náročnost lisovacího děje. Fragmentace spolu s plastickou deformací umožňuje tvorbu vazebných interakcí mezi lisovanými částicemi.

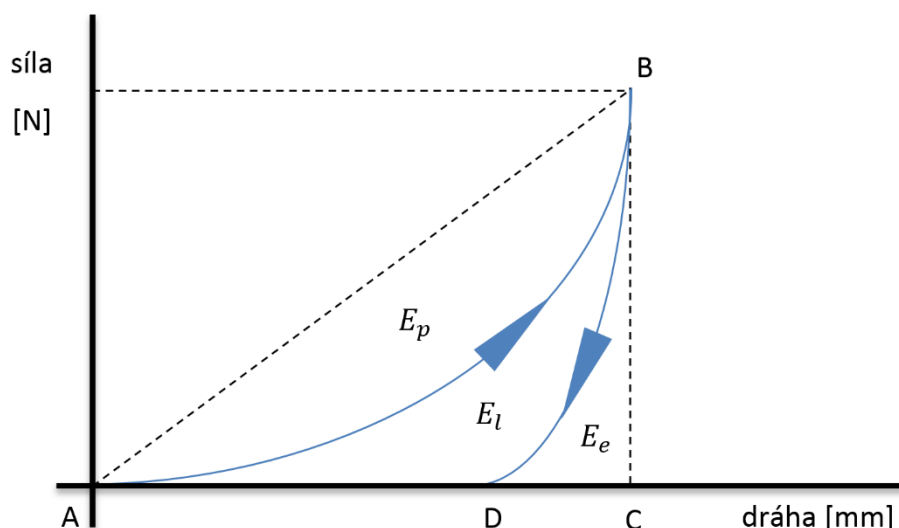
### 2.3.3. Popis lisovacího procesu

Průběh lisovacího procesu je možné charakterizovat několika způsoby. Používají se tyto metody:

- Záznam síla dráha
- Stresová relaxace
- Creep test
- Test elastického zotavení
- Rovnice lisování

#### 2.3.3.1. Záznam síla-dráha

Záznam síla-dráha popisuje kompresní i dekompresní fázi lisovacího procesu (1. a 3. fázi podle obrázku č. 2.20). Záznam síla-dráha je záznamem závislosti dráhy horního lisovacího trnu na použité lisovací síle. Tato metoda byla velmi oblíbená především v sedmdesátých a osmdesátých letech minulého století, ale používá se dodnes.<sup>108,109,110</sup> Ukázka grafického záznamu metody síla-dráha je na obrázku č. 2.21. Záznam začíná v osovém počátku bodem A, kdy dojde ke kontaktu lisovacího trnu s lisovaným materiálem a dráha lisovacího trnu je nulová. Po zahájení lisování stoupá lisovací tlak a zároveň se pohybuje horní lisovací trn - zapisuje se vzestupná část grafického zápisu až k bodu B, kdy je dosažena maximální lisovací síla a současně i maximální dráha horního lisovacího trnu, resp. maximální deformace lisovaného materiálu. Poté se začne snižovat působící lisovací síla a zároveň se silovým působením lisovaného materiálu pohybuje i horní lisovací trn - zapisuje se sestupná část grafického zápisu od bodu B do bodu D. Tato metoda hodnotí lisovací proces energetickými parametry  $E_p$ ,  $E_l$  a  $E_e$ .<sup>111</sup>



Obrázek 2.21: Příklad záznamu síla-dráha

Parametr  $E_p$  popisuje energii spotřebovanou při předlisování a počítá se jako plocha mezi vzestupnou částí grafického záznamu a spojnici bodů A a D. Předlisování je popisováno jako fáze lisovacího procesu, která zahrnuje přeskupování částic, mezičásticové tření, tření mezi lisovaným materiálem a stěnami matrice, a vytlačování mezičásticového vzduchu. Parametr  $E_l$  popisuje energii použitou na trvalou objemovou redukci a tvorbu vazeb. Počítá se jako plocha mezi body A, B a D vymezenou vzestupnou a sestupnou částí křivky. Mnoho autorů hledalo korelace mezi hodnotami tohoto parametru a vlastnostmi lisovaných tablet. Nejčastěji sledovali pevnost tablet.<sup>109,112</sup>  $E_e$  popisuje množství elastické energie, kterou působí lisovaný materiál na horní lisovací trn při odlehčení a počítá se jako plocha pod sestupnou částí grafického záznamu mezi body B, C a D. Vachon ve své práci poukazuje na nutnost použití velmi citlivých senzorů pro přesné hodnocení ukončení lisovacího procesu – odečtu dráhy horního lisovacího trnu ve chvíli kdy horní trn přestává působit na tabletu (bod D).<sup>110</sup> Dürr ve své práci tvrdí, že hodnoty parametru  $E_p$  by měly být co nejnižší a poměry  $\frac{E_l+E_e}{E_p}$  a  $\frac{E_l}{E_p}$  by měly být co nejvyšší.<sup>113</sup> Také Nakamura ve své práci porovnával hodnoty  $E_p$  a  $E_e$  a na základě poměrů těchto dvou parametrů dokáže odhadnout pravděpodobnost víčkování lisovaného materiálu.<sup>114</sup>

Ze tří základních energetických parametrů se pak počítají další parametry  $E_{max}$ ,  $E_{lis}$  a  $PL$ .  $E_{max}$  je energie, která se spotřebuje v průběhu lisování a je součtem všech tří energií.

Ve své práci tento parametr poprvé použil Dürr k porovnávání lisovatelnosti prachovitých látek a granulátů:<sup>113</sup>

$$E_{max} = E_p + E_l + E_e \quad [1]$$

$E_p$  je energie spotřebovaná při předlisování,  $E_l$  energie spotřebovaná na tvorbu vazeb a  $E_e$  elastická energie lisovaného materiálu.

Ragnarsson dále popisuje energii spotřebovanou na vlastní tvorbu tablety  $E_{lis}$ , která se počítá následovně:<sup>111</sup>

$$E_{lis} = E_l + E_e \quad [2]$$

$E_l$  je energie spotřebovaná na tvorbu vazeb a  $E_e$  elastická energie lisovaného materiálu.

Stamm a Mathis v roce 1976 popsali parametr  $PL$  – plasticitu, která popisuje lisovatelnost materiálu za daných podmínek. Čím vyšší jsou hodnoty plasticity, tím více použité energie je spotřebováno na nevratné deformace lisovaného materiálu. Počítá se podle následujícího vzorce:<sup>115</sup>

$$PL = \frac{E_l}{E_l + E_e} \cdot 100 \quad [3]$$

$E_l$  je energie spotřebovaná na tvorbu vazeb a  $E_e$  elastická energie lisovaného materiálu.

De Blaey a Polderman a později i Järvinen a Juslin odvodili vztahy pro výpočet energie spotřebované na tření mezi lisovaným materiálem a stěnami matrice. Rovnice, kterou navrhli de Blaey a Polderman má následující tvar:<sup>108</sup>

$$E_t = \int_{d_A}^{d_C} (F_h - F_d) dd \quad [4]$$

$E_t$  je energie spotřebovaná na tření mezi lisovaným materiálem a stěnami matrice,  $d_A$  dráha lisovacího trnu v bodě A dle obrázku č. 2.21 (kontaktní dráha lisovacího trnu s materiálem),  $d_C$  dráha lisovacího trnu v bodě C dle obrázku č. 2.21 (při maximálním stlačení) a  $F_h$  lisovací síla změřená na horním lisovacím trnu,  $F_d$  lisovací síla změřená na dolním lisovacím trnu a  $d$  dráha lisovacího trnu.

Järvinen a Juslin ve své práci tvrdí, že de Blaey a Polderman při vývoji své rovnice nezohlednili možnosti pohybu částic u dolního lisovacího trnu, které jsou v porovnání s částicemi u horního lisovacího trnu velmi omezené. Navrhli proto vlastní rovnici:<sup>116</sup>

$$E_t = \int_{d_A}^{d_C} \left\{ F_h - \frac{F_h - F_d}{\ln\left(\frac{F_h}{F_d}\right)} \right\} dd \quad [5]$$

$E_t$  je energie spotřebovaná na tření mezi lisovaným materiálem a stěnami matrice,  $d_A$  dráha lisovacího trnu v bodě A dle obrázku č. 2.21 (kontaktu lisovacího trnu s materiálem),  $d_C$  dráha lisovacího trnu v bodě C dle obrázku č. 2.21 (při maximálním stlačení) a  $F_h$  lisovací síla změřená na horním lisovacím trnu,  $F_d$  lisovací síla změřená na dolním lisovacím trnu a  $d$  dráha lisovacího trnu.

### 2.3.3.2. Stresová relaxace

Metoda stresové relaxace je použitelná pro hodnocení mezifáze mezi kompresní a dekompresní fází lisovacího procesu (2. fáze podle obrázku č. 2.20). Délka této mezifáze má velký vliv na vlastnosti tablet.<sup>117</sup> Při hodnocení lisovaného materiálu metodou stresové relaxace se zkoumaný materiál stlačí a po zadanou dobu se udržuje jeho výška konstantní. Během této časové prodlevy se sleduje úbytek tlaku působícího na tabletu. Ze získané závislosti lisovacího tlaku na čase se poté různými metodami počítají a hodnotí elasticita a plasticita lisovaného materiálu.<sup>118</sup> Nově se na našem pracovišti, pro hodnocení této závislosti, používá trojexponenciální rovnice vypracovaná doc. RNDr. Milanem Řehulou CSc. a Mgr. Petrou Svačinovou.<sup>119</sup> Tato rovnice popisuje závislost poklesu lisovacího tlaku během tříminutové prodlevy. Hodnotí interakce částic různého stupně stlačení a má následující tvar:

$$p = e_1 \cdot e^{-\frac{t}{T_1}} + e_2 \cdot e^{-\frac{t}{T_2}} + e_3 \cdot e^{-\frac{t}{T_3}} + e_0 \quad [6]$$

$p$  je lisovací tlak,  $e_1$  až  $e_3$  jsou parametry elasticity,  $e_0$  je tlak, který v materiálu zůstane po prodlevě,  $T_1$  až  $T_3$  jsou relaxační konstanty udávající rychlost a strmost děje.

Parametry  $e_1$  a  $T_1$  popisují interakce mezi elasticky deformovanými a nedeformovanými částicemi. Parametry  $e_2$  a  $T_2$  popisují interakce mezi elasticky



deformovanými a plasticky deformovanými částicemi. Parametry  $e_3$  a  $T_3$  popisují vzájemné interakce mezi elasticky deformovanými částicemi.

Z těchto základních parametrů se poté počítají plasticity:

$$P_i = e_i \cdot T_i \quad [7]$$

$P_i$  je plasticita,  $e_i$  faktor elasticity a  $T_i$  relaxační konstanta daného děje.

#### 2.3.3.3. Creep test

Podobným testem jako je stresová relaxace je i tzv. creep test. Tento test je také určen pouze pro hodnocení mezifáze lisovacího procesu (2. fáze podle obrázku č. 2.20). U tohoto testu se zkoumaný materiál stlačí na požadovaný tlak, který se poté udržuje konstantní a sleduje se změna výšky lisovaného materiálu za stanovený čas. Tento test se také používá pro hodnocení farmaceutických látek.<sup>120, 121</sup>

#### 2.3.3.4. Test elastického zotavení

Tato metoda byla navržena Armstrongem v roce 1972.<sup>122</sup> Jedná se o test, který hodnotí elastické zotavení (relaxaci) tablety hned po vylisování, ještě před vysunutím tablety z matrice, nebo po vyjmutí z matrice (4. fáze podle obrázku č. 2.20).

Před vysunutím tablety z matrice je možné vypočítat axiální relaxaci tablety:<sup>123</sup>

$$ER_a = \frac{h_0 - h_{max}}{h_{max}} \cdot 100 \quad [8]$$

$ER_a$  je axiální elastické zotavení,  $h_0$  je výška tablety po odlehčení a  $h_{max}$  je výška tablety při maximálním stlačení.

Po vyjmutí tablety z matrice je možné vypočítat radiální relaxaci tablety:<sup>124</sup>

$$ER_r = \frac{d_0 - d_{max}}{d_{max}} \cdot 100 \quad [9]$$

$ER_r$  je radiální elastické zotavení,  $d_0$  je průměr tablety po odlehčení a  $d_{max}$  je průměr tablety při maximálním stlačení.

Případně je tímto testem možné sledovat i objemovou relaxaci:<sup>125</sup>

$$ER_V = \frac{d_0^2 \cdot h_0 - d_{max}^2 \cdot h_{max}}{d_{max}^2 \cdot h_{max}} \cdot 100 \quad [10]$$

$ER_V$  je objemové elastické zotavení,  $d_0$  je průměr tablety po odlehčení,  $h_0$  je výška tablety po odlehčení,  $d_{max}$  je průměr tablety při maximálním stlačení a  $h_{max}$  je výška tablety při maximálním stlačení.

Tyto metody se často používají pro hodnocení farmaceutických látek.

#### 2.3.3.5. Rovnice lisování

Rovnice lisování jsou použitelné pro hodnocení kompresní fáze lisovacího procesu (1. fáze podle obrázku č. 2.20). Rovnicím lisování jsou věnovány následující kapitoly.

## 2.4. Rovnice lisování

Základním procesem pro výrobu tablet je tvarování materiálů lisováním. Využívá se schopnosti materiálů formovat výlisky za působení tlaku.

Snaha o popsání chování lisovaného materiálu vedla k vývoji lisovacích rovnic, které popisují závislost sledované veličiny na lisovacím tlaku. Jednotlivé lisovací rovnice se od sebe liší pozorovanými veličinami. Sledují například změnu výšky, pórovitosti, objemu nebo hustoty lisovaného materiálu. Dále se jednotlivé rovnice liší matematickým popisem závislosti.<sup>126</sup> Starší rovnice lisování jsou charakteristické snahou o linearizaci průběhu zkoumané závislosti.<sup>127</sup> Docilovali toho prokládáním experimentálně zjištěných dat například přímkami nebo hyperbolami. U novějších rovnic se častěji počítá s nelineárními exponenciálními vztahy, což je umožněno dostupností potřebné výpočetní techniky a vede k lepším a přesnějším výsledkům.<sup>128</sup> Jednotlivé rovnice se od sebe liší také podle dělení kompresní části lisovacího procesu do fází. Některé rovnice považují lisování za jednofázový proces a jiné ho dělí do více fází. Obecně platí, že čím větší je počet fází lisovacího procesu, tím obtížnější je interpretace parametrů těchto rovnic. Autoři některých, zvláště starších rovnic, které dělí lisovací proces na více fází, tvrdí že jednotlivé fáze jsou oddělené a ve chvíli kdy jedna fáze končí, začíná další.<sup>129</sup> Novější rovnice počítají se současným průběhem jednotlivých fází.<sup>130</sup>

Pomocí hodnot parametrů lisovacích rovnic je možné popisovat a porovnávat nejen jednotlivé látky, ale i jejich směsi určené k lisování. Využití lisovacích rovnic je možné nalézt v různých odvětvích průmyslu. Za průkopníky lisovacích rovnic je možné považovat pracovníky keramického a hutního průmyslu. Teprve později se začaly lisovací rovnice používat pro hodnocení lisovacího procesu stavebních materiálů, plastů, potravin, různých přírodních produktů, a v neposlední řadě i pro hodnocení lisovatelnosti farmaceutických surovin. Vývoj nových lisovacích rovnic probíhal a probíhá současně v různých průmyslových odvětvích a zeměpisných oblastech. Často se také stávalo, že více autorů vytvořilo podobnou nebo dokonce stejnou rovnici (např. Walker, Bal'shin, Williams, Higuchi, Terzaghi). I přesto, že mají rovnice stejný tvar, mohou se lišit interpretací parametrů jednotlivými autory.<sup>131</sup> V některých případech více autorů pomocí svých rovnic popisuje stejnou závislost jinou matematickou funkcí.<sup>132</sup>

## 2.5. Rovnice lisování používané ve farmacii

### 2.5.1. Walker (1923)

Jedná se o jednu z prvních lisovacích rovnic navrženou v roce 1923, která sleduje závislost relativního objemu lisovaného materiálu na lisovacím tlaku.<sup>133</sup> Má následující tvar:

$$V_r = -A_1 \cdot \ln p + B_1 \quad [11]$$

$V_r$  je relativní objem lisovaného materiálu při lisovacím tlaku  $p$ ,  $A_1$  a  $B_1$  jsou konstanty rovnice. Konstanta  $A_1$  charakterizuje lisovatelnost materiálu.<sup>134</sup>

Relativní objem lisovaného materiálu počítá jako objem lisovaného materiálu při aplikovaném lisovacím tlaku vztahovaný k objemu při maximálním lisovacím tlaku:

$$V_r = \frac{V_p}{V_{max}} \quad [12]$$

$V_r$  je relativní objem lisovaného materiálu,  $V_p$  objem lisovaného materiálu při aktuálním lisovacím tlaku a  $V_{max}$  objem lisovaného materiálu při maximálním stlačení.

Autor tuto rovnici používal například k lisování směsí dusičnanu amonného s trinitrotoluenem.<sup>135</sup>

Tato rovnice byla často kritizována kvůli nelinearitě grafického znázornění. Rovnice nebere v úvahu vliv viskoelastických vlastností lisovaných materiálů na lisovatelnost.<sup>136</sup> V současnosti se používá například pro hodnocení lisovatelnosti kovů nebo potravin.<sup>137,138</sup>

V roce 2006 byla Walkerova rovnice modifikována Sonnergaardem.<sup>139</sup> Sonnergaard nahradil relativní objem specifickým objemem, bez použití pyknometrického zjišťování hustoty. Modifikovaná rovnice vypadá následovně:

$$V' = -A_2 \cdot \log p + V_{sp} \quad [13]$$

$V'$  je specifický objem lisovaného materiálu při aktuálním lisovacím tlaku,  $A_2$  je konstanta

popisující objemovou redukci při aktuálním lisovacím tlaku  $p$ .  $V_{sp}$  je specifický objem lisovaného materiálu při tlaku 1 MPa.

Tato rovnice se stále používá pro hodnocení farmaceutických látek určených pro výrobu tablet, např. Llusá používá tuto rovnici k hodnocení a porovnávání plniv.<sup>140</sup> Některé studie dokazují, že při použití modifikované Walkerovy rovnice pro hodnocení směsí farmaceutických pomocných látek je možné dojít k velmi podobným výsledkům jako při použití Heckelovy rovnice a při popisu lisování některých látek poskytuje lepší popis lisovacího procesu.<sup>141</sup>

### 2.5.2. Heckel (1961)

Heckelova rovnice byla vyvinuta v roce 1961.<sup>129</sup> Při vývoji této rovnice autor vycházel z prací Shapira a Konopického. Proto bývá tato rovnice označována jako Saphiro-Konopicky-Heckel.<sup>142</sup> Lisovací proces autor srovnával s chemickou reakcí prvního řádu.<sup>143</sup> Tvrdí, že rychlost reakce je přímo úměrná koncentraci reaktantů. Póry považoval za reaktanty a zhuštění výlisku za produkt reakce.<sup>144</sup>

Sledoval závislost změny relativní hustoty prachového sloupce na lisovacím tlaku.

$$\frac{dD_r}{dp} = A_3 \cdot (1 - D_r) \quad [14]$$

$D_r$  je relativní hustota lisovaného materiálu,  $p$  lisovací tlak a  $A_3$  konstanta rovnice.

Původně byla rovnice vyvinuta pro popis lisování kovových materiálů. Později se začala používat pro popis lisování keramických a farmaceutických materiálů. Patří k nejpoužívanějším lisovacím rovnicím, nejen ve farmacii. Používá se například pro hodnocení lisovacího procesu rostlinných produktů a extraktů.<sup>145,146</sup>

Heckelova rovnice má následující tvar:<sup>129</sup>

$$\ln\left(\frac{1}{1-D_r}\right) = A_4 \cdot p + B_4 \quad [15]$$

$D_r$  je relativní hustota lisovaného materiálu,  $A_4$  směrnice,  $p$  je lisovací tlak a  $B_4$  konstanta rovnice.

Relativní hustota vylisku  $D_r$  se počítá následovně:

$$D_r = \frac{D_a}{D_t} = \frac{\left(\frac{m}{\pi \cdot d \cdot h}\right)}{D_t} \quad [16]$$

$D_r$  je relativní lisovaného materiálu,  $D_a$  zdánlivá hustota lisovaného materiálu,  $D_t$  pravá hustota lisovaného materiálu,  $m$  hmotnost,  $d$  průměr a  $h$  výška tablety.<sup>147</sup>

Používání Heckelovy rovnice je spojeno s nutností určování hustot lisovaných materiálů, což může být problematické a často bývá zdrojem chyb. Sypné a setřesné hustoty je možné zjišťovat na přístroji pro zjišťování setřesných hustot. Pravou hustotu je možné vypočítat z hmotnosti a objemu lisovaných tablet.<sup>148</sup>

Hodnoty směrnice  $A_4$  používal autor k porovnávání pomocných látek. Například zjistil, že čím vyšší jsou hodnoty směrnice  $A_4$ , tím vyšší je i plasticita lisovaného materiálu. Konstanta rovnice  $B_4$  udává posun na ose y. Popisuje zhutnění materiálu při plnění matrice a přeuspořádávání částic v počátečním stádiu lisování, kdy ještě nedochází k deformacím a tvorbě vazeb mezi částicemi.<sup>149</sup>

Konstanta rovnice  $B_4$  se počítá následovně:

$$B_4 = \ln\left(\frac{1}{1-D_r}\right) + C_4 \quad [17]$$

$\ln\left(\frac{1}{1-D_r}\right)$  popisuje změnu relativní hustoty lisovaného materiálu při plnění matrice a  $C_4$  popisuje objemovou redukci při přeuspořádávání částic.  $D_r$  je relativní hustota lisovaného materiálu, která popisuje zhutnění materiálu při nulovém tlaku (po nasypání do matrice).  $D_r$  je možno vypočítat následovně:

$$D_r = 1 \cdot e^{-B_4} \quad [18]$$

$D_r$  je relativní hustota lisovaného materiálu a  $B_4$  je konstanta Heckelovy rovnice.

Mezi hodnotami směrnice  $A_4$  a mezí kluzu je vztah popsateľný touto rovnicí:

$$A_4 = \frac{1}{3Y} \quad [19]$$

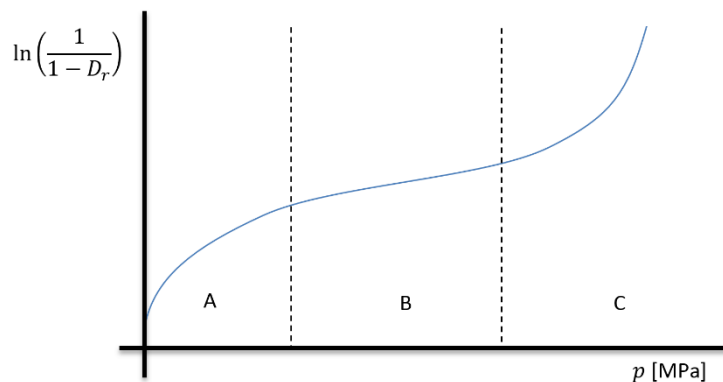
Kde  $A_4$  je směrnice přímky,  $Y$  je mez kluzu. Tato závislost byla popsána a mnohokrát ověřena.<sup>150</sup>

Reciproká hodnota směrnice je označována jako „mean yield pressure“, parametru popisujícímu materiálovou schopnost podléhat plastickým deformacím:

$$p_y = \frac{1}{A_4} \quad [20]$$

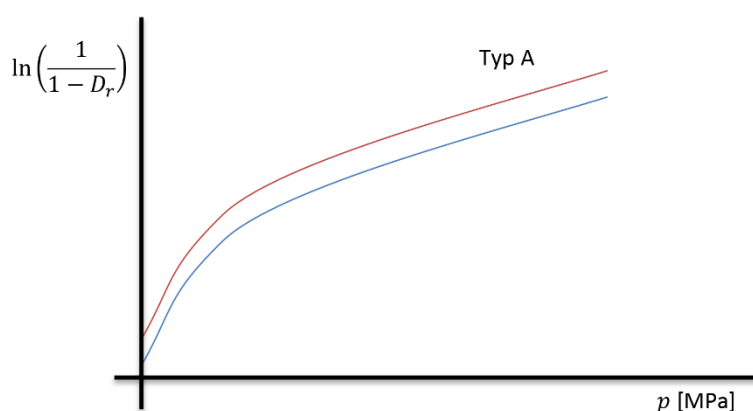
$p_y$  je „mean yield pressure“, a  $A_4$  směrnice Heckelovy rovnice.<sup>151</sup> Výpočet tohoto parametru, který udává tlak potřebný pro vyvolání plastické deformace, je závislý na mnoha faktorech. Patří mezi ně například typ lisovacího zařízení, lisovací rychlost, typ a množství přidávané kluzné látky, průměr lisovacích trnů, lisovací tlak, velikost částic atd.<sup>152</sup>

Tato rovnice rozděluje lisovací proces na tři oddělené fáze. Příklad záznamu Heckelovy rovnice je na obrázku č. 2.22. První z nich je fáze A, ve které dochází k přeskupování částic a k jejich fragmentaci.<sup>153, 154</sup> Ve druhé lineární fázi B dochází k elastickým a plastickým deformacím. Třetí fáze C je popisovaná jako fáze, ve které dochází ke zhutňování napětím a elastickým deformacím.<sup>155</sup>



Obr. 2.22: Příklad záznamu Heckelovy rovnice

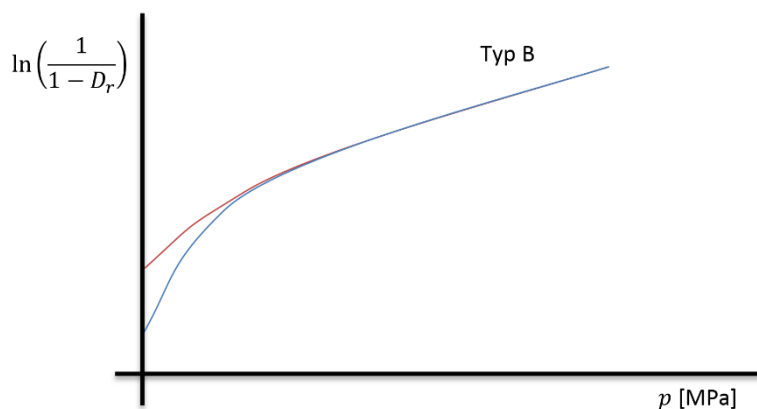
Vlastnosti lisovaných materiálů je také možno posuzovat podle tvaru grafické závislosti. Lisované látky je možné podle tvaru závislosti rozdělit do tří typů. Hersey a Rees popsali látky typu A a B.<sup>156</sup> Později York a Pilpel popsali chování látek typu C.<sup>157</sup> Lisováním látek typu A získáváme paralelní grafické záznamy. Příklad záznamu dvou druhů mikrokrystalické celulosy s rozdílnou velikostí částic je na obrázku č. 2.23. Látky tohoto typu jsou většinou měkké a snadno podléhají plastickým deformacím. Rozdílné hodnoty parametru  $B_4$  (průsečíku svislé osy) jsou způsobeny různými hustotami materiálů volně sypaných do matrice. Kromě již zmíněné mikrokrystalické celulosy sem patří například kukuřičný a bramborový škrob, případně další celulosové deriváty.



Obr. 2.23: Příklad Heckelova záznamu pro látky typu A

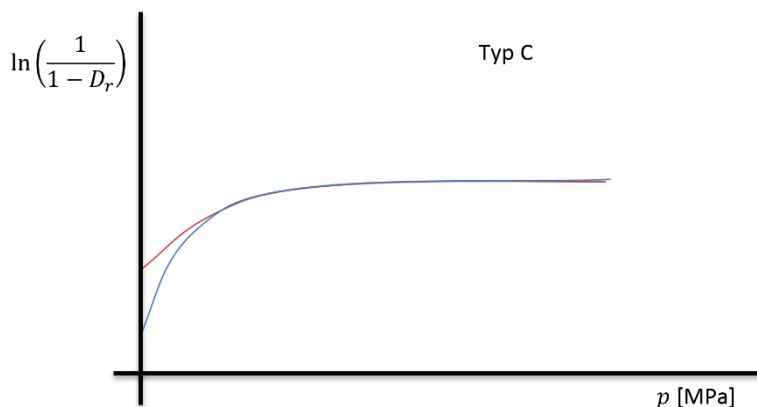
Lisováním látek typu B získáváme grafické záznamy, které vycházejí z různých počátků, ale jejich lineární části se překrývají. Příklad záznamu dvou velikostních frakcí laktosy je na obrázku č. 2.24. Látky tohoto typu jsou většinou tvrdé a podléhají fragmentaci. Fragmentací dochází k redukci různé počáteční sypané hustoty obou velikostních frakcí na srovnatelnou úroveň, což se projeví spojením lineárních částí popisujících plastické deformace. Kromě již zmíněné laktosy se mezi látky typu B řadí hydrogenufosforečnan vápenatý.





Obr. 2.24: Příklad Heckelova záznamu pro látky typu B

Lisováním látek typu C získáváme grafické záznamy, které vycházejí z různých počátků, jejich lineární části se překrývají a jsou více či méně rovnoběžné s horizontální osou. Příklad záznamu dvou látek typu C o různé velikosti částic je na obrázku č. 2.25. Toto chování je popisováno jako absence přeskupování částic a zhutňování je dosaženo plastickými deformacemi. Dále u látek s tímto průběhem lisovacího procesu dochází během lisování k tavení. Takovéto záznamy je možné získat při lisování různých velikostních frakcí mannitolu nebo sorbitolu.



Obr. 2.25: Příklad Heckelova záznamu pro látky typu C

Tato rovnice je často kritizována pro nelinearitu průběhu sledované závislosti. Další nevýhodou je fakt, že popisuje pouze lineární část záznamu, která u farmaceutických látek leží až mimo lisovací tlaky používané ve farmaceutickém průmyslu, případně tvoří pouze malou část záznamu lisovacího procesu.<sup>158</sup> I přes své nevýhody patří k nejpoužívanější rovnici lisování.<sup>159</sup> Tato rovnice se často používá jako základ pro další modifikované rovnice.

Ve své práci z ní vychází například Aryanpour.<sup>160</sup> Další autoři Kuentz a Leuenberger vycházeli z Heckelova vztahu při vývoji rovnice, která by byla schopna popisovat lisovací proces látek, které se lisují nižšími lisovacími tlaky. Jejich modifikace Heckelovy rovnice vypadá následovně:

$$p = \frac{1}{A_5} \cdot \left[ D_c - D_r - (1 - D_c) \cdot \ln \left( \frac{1 - D_r}{1 - D_c} \right) \right] \quad [21]$$

$p$  je lisovací tlak a parametr  $A_5$  má stejný význam jako v základní Heckelově rovnici.  $D_c$  popisují autoři jako kritickou relativní hustotu – hustotu, při které dochází ke zpevňování lisovaného materiálu.<sup>161</sup>

Autoři ve své původní práci používají tuto rovnici pro porovnávání pomocných látek používaných ve farmaceutickém průmyslu. Dále ji používají k hodnocení lisovatelnosti binárních směsí mikrokrystalické celulosy s paracetamolem.<sup>97</sup> Hadžovićová ve své práci používá základní Heckelovu rovnici a tuto modifikovanou rovnici. Porovnává lisovací proces dvou pseudopolymorfních forem theofylinu. Sleduje vliv formy a úpravy suroviny na parametry lisovacích rovnic. Z výsledků její práce vyplývá, že experimentální data je možné popsat lépe touto modifikovanou rovnicí než původní Heckelovou.<sup>162</sup>

Další modifikaci této rovnice provedl Mallick.<sup>163</sup> Nedávno navrhl novou rovnici, při jejímž vývoji vycházel z úvah Heckela, že při lisování materiálu dochází k plnění matrice, přeskupování částic a plastickým deformacím. Změnu příslušných výše uvedených relativních hustot se snaží popsat za pomoci trojexponenciální rovnice.

$$\frac{1}{(1 - D_r)} = A_6 \cdot e^{B_6 \cdot p} + A_7 \cdot e^{B_7 \cdot p} + A_8 \cdot e^{B_8 \cdot p} \quad [22]$$

$D_r$  je relativní hustota,  $A_6$  parametr popisující maximální stlačení dosažitelné plněním matrice,  $B_6$  parametr popisující míru stlačování při plnění matrice,  $p$  lisovací tlak,  $A_7$  parametr popisující maximální stlačení dosažitelné přeskupováním částic,  $B_7$  parametr popisující míru stlačování při přeskupování částic,  $A_8$  parametr popisující maximální stlačení dosažitelné plastickými deformacemi a  $B_8$  parametr popisující míru stlačování při plastické deformaci materiálu.

Parametry  $A_6$ ,  $A_7$  a  $A_8$  je možné vypočítat jako průsečíky svíslé osy a jednotlivých lineárních částí grafického záznamu. Parametry  $B_6$ ,  $B_7$  a  $B_8$  se počítají jako směrnice jednotlivých lineárních částí grafického záznamu.

Tato rovnice zatím nebyla využita pro hodnocení lisovacího procesu farmaceutických látek.

### 2.5.3. Cooper-Eaton (1964)

Tato rovnice byla vyvinuta v roce 1964.<sup>130</sup> Jedná se o exponenciální čtyřparametrickou rovnici, kterou autoři vyvinuli pro popis lisování keramických materiálů. Je revoluční svým nelineárním pojetím a tím, že rozděluje lisovací proces na dvě současně probíhající fáze. Autoři popisují první fázi jako vyplňování mezer mezi částicemi, v níž dochází hlavně k přeuspořádání částic a druhou fázi popisují jako fázi, ve které dochází k plastickým deformacím a fragmentacím částic. Jejich rovnice vypadá následovně:

$$\frac{V_0 - V}{V_0 - V_\infty} = A_9 \cdot e^{-\frac{B_9}{p}} + A_{10} \cdot e^{-\frac{B_{10}}{p}} \quad [23]$$

$V_0$  je objem lisovaného materiálu při nulovém lisovacím tlaku,  $V$  je objem při použitém lisovacím tlaku  $p$ ,  $V_\infty$  je objem při nekonečně vysokém tlaku.  $A_9$ ,  $A_{10}$ ,  $B_9$  a  $B_{10}$  jsou konstantami rovnice. Parametry  $A_9$  a  $A_{10}$  souvisí s teoretickým maximálním zhuštěním, kterého může být dosaženo vyplňováním mezer o stejné velikosti, jakou mají částice ( $A_9$ ) a vyplňováním mezer menších než velikost částic ( $A_{10}$ ). Autoři tvrdí, že pokud je součet  $A_9$  a  $A_{10}$  roven jedné, je možno lisovací proces rozdělit na dvě výše uvedené fáze. Pokud je součet nižší než jedna, musí během lisování docházet ještě k jiným, dosud nepopsaným procesům. Autoři nepopisují případy, ve kterých je součet vyšší než jedna, ale podle jiných autorů to znamená, že pro tvorbu bezpórovitých výlisků je možné použít nižší než použitý lisovací tlak.<sup>164</sup> Parametry  $B_9$  a  $B_{10}$  popisují lisovací tlaky, které jsou potřebné pro vyvolání zhuštění přeskupováním částic nebo deformacemi. Výhodou tohoto modelu je přesný popis lisovacího procesu při nižších tlacích. Nevýhodou je problematické určení hodnot konstant  $A_9$  a  $A_{10}$ , které jsou velmi závislé na rozpětí použitých tlaků.

Někdy je tato rovnice používána ve formě, která místo objemů používá pórovitost materiálu.<sup>128</sup> Rovnice pak vypadá následovně:

$$\frac{\varepsilon_0 - \varepsilon}{\varepsilon_0} = A_{11} \cdot e^{-\frac{B_{11}}{p}} + A_{12} \cdot e^{-\frac{B_{12}}{p}} \quad [24]$$

$\varepsilon_0$  je pórovitost materiálu při nulovém tlaku,  $\varepsilon$  je pórovitost materiálu při použitém lisovacím tlaku  $p$ . Parametry  $A_{11}$  a  $A_{12}$  opět popisují teoretickou maximální objemovou redukci dosažitelnou přeskupováním částic, resp. deformacemi. Parametry  $B_{11}$  a  $B_{12}$  opět popisují lisovací tlaky, které jsou potřebné pro vyvolání zhutnění přeskupováním částic nebo deformacemi.

Možná je ještě jedna forma této rovnice sledující poměr mezer, které jsou větší nebo menší než lisované částice.<sup>165</sup>

Cooper-Eatonova rovnice se stále často používá při hodnocení lisovatelnosti různých kovů, keramických a stavebních materiálů.<sup>166,167</sup> Je hůře aplikovatelná na farmaceutické látky, protože u nich se na rozdíl od kovových částic nebo keramických materiálů vyskytují různé mechanismy zpevňování a tvorby vazebných interakcí mezi částicemi. Další příčinou špatné aplikovatelnosti na farmaceutické látky je vysoká polydisperzita farmaceutických pomocných látek používaných při lisování tablet. Celik ve své práci tvrdí, že Cooper-Eatonova rovnice je použitelná pouze pro jednotlivé materiály a ne jejich směsi.<sup>168</sup> Některé práce však dokazují, že je tato rovnice aplikovatelná pro popis lisování biomasy. Například Mani ve své práci porovnával lisovatelnost biomasy čtyř rostlinných druhů. Lisovací průběh hodnotil Heckelovou, Kawakitovou a Cooper-Eatonovou lisovací rovnicí. Při analýze výsledků došel k závěru, že lisovací proces použitých materiálů popisuje Cooper-Eatonova rovnice mnohem lépe než ostatní použité lisovací rovnice.<sup>169</sup> K podobným závěrům došel i Adapa, který porovnával lisovatelnost vojtěšky za využití Walkerovy, Jonesovy, Heckelovy, Cooper-Eatonovy a Panelli-Filhovy rovnice.<sup>170</sup>

#### 2.5.4. Kawakita (1971)

Tato rovnice byla navržena v roce 1971.<sup>171</sup> Někdy bývá tato lisovací rovnice nazývána Kawakitova-Lüddeho a byla vyvinuta pro hodnocení lisovatelnosti kovových částic. Kawakita a jeho kolegové navrhli svou lisovací rovnici jako vztah mezi objemovou redukcí a použitým lisovacím tlakem:

$$\frac{V_0 - V}{V_0} = \frac{A_{13} \cdot B_{13} \cdot p}{1 + B_{13} \cdot p} \quad [25]$$

$V_0$  je objem lisovaného materiálu po nasypání do matrice a  $V$  je objem lisovaného materiálu při použitém lisovacím tlaku  $p$ .  $A_{13}$  a  $B_{13}$  jsou konstanty rovnice. Levá část rovnice bývá označována jako objemová redukce  $C$ :

$$C = \frac{V_0 - V}{V_0} \quad [26]$$

$C$  je objemová redukce,  $V_0$  objem lisovaného materiálu po nasypání do matrice a  $V$  je objem lisovaného materiálu při použitém lisovacím tlaku.

Kawakitova rovnice se většinou uvádí přepsaná do následující formy:<sup>172</sup>

$$\frac{p}{C} = \frac{1}{A_{14} \cdot B_{14}} + \frac{p}{A_{14}} \quad [27]$$

$p$  je lisovací tlak,  $C$  objemová redukce,  $\frac{1}{A_{14}}$  je směrnice přímky a  $\frac{1}{A_{14} \cdot B_{14}}$  je průsečík směrnice přímky a osy  $y$ .

Konstanta  $A_{14}$  je reciproká hodnota směrnice přímky, která charakterizuje vlastnosti lisovaného materiálu, a která je rovna objemové redukci při nekonečně vysokém tlaku, tzv. maximální objemová redukce materiálu:

$$A_{14} = \frac{V_0 - V_\infty}{V_0} = C_\infty \quad [28]$$

$V_0$  je objem lisovaného materiálu při nulovém lisovacím tlaku.  $V_\infty$  je objem lisovaného materiálu při nekonečně vysokém lisovacím tlaku.

Průsečík osy  $\frac{p}{C}$  a protažené lineární části záznamu udává hodnotu  $\frac{1}{A_{14} \cdot B_{14}}$

$\frac{1}{B_{14}}$  udává hodnotu tlaku, který je potřebný pro redukci objemu na 50 %.

Čím nižší je hodnota parametru  $\frac{1}{B_{14}}$ , tím vyšší je plasticita materiálu.<sup>173</sup> Počítá se následovně:

$$\frac{1}{B_{14}} = \frac{p \cdot (V - V_\infty)}{V_0 - V} \quad [29]$$

Kawakitova rovnice je tříparametrickou rovnicí, která vychází z obecné rovnice pro hyperbolu. Někteří autoři uvádějí Kawakitovu rovnici v následující podobě:

$$\frac{D_r}{D_r - D_0} = A_{15} \cdot p + B_{15} \quad [30]$$

$D_r$  je relativní hustota lisovaného materiálu,  $D_0$  poměr hustoty lisovaného materiálu při aktuálním lisovacím tlaku  $p$  a  $A_{15}$  a  $B_{15}$  jsou konstantami rovnice.<sup>126</sup>

Ačkoliv je Kawakitova rovnice hyperbolická, grafické výstupy Kawakitovy rovnice bývají v oblasti používaných lisovacích tlaků lineární. V mnoha případech se ale objevuje zakřivení v oblasti nižších lisovacích tlaků. Může to souviset s chybou při odečítání  $V_0$ .

Kawakitovu rovnici je možné použít i ve tvaru, kde je lisovací tlak nahrazen počtem sklepnutí. Tato rovnice se nepoužívá k popisu celého lisovacího procesu, ale pouze k popsání tokových vlastností a přeskupování částic, ke kterému dochází v prvních fázích lisovacího procesu.<sup>174</sup>

Rovnice má následující tvar:

$$\frac{n}{C} = \frac{1}{A_{16} \cdot B_{16}} + \frac{n}{A_{16}} \quad [31]$$

$n$  je počet sklepnutí. Objemová redukce  $C$  se počítá podobně jako u základní Kawakitovy rovnice, ale objem při aktuálním tlaku je nahrazen objemem při aktuálním počtu sklepnutí.  $A_{16}$  a  $B_{16}$  jsou parametry rovnice.

### 2.5.5. Řehula – interpretace Řehula, Rysl (2008)

Rovnice podle Řehuly je trojexponenciální rovnice vyvinutá v roce 2008.<sup>175</sup> Vychází z rovnice podle Coopera-Eatona. Lisovací proces dělí do tří současně probíhajících dějů. První děj popisuje redukci interpartikulárních pórů, druhý děj popisuje redukci intrapartikulárních pórů a třetí děj popisuje redukci bezpórové tuhé fáze. Rovnice sleduje změnu objemu lisovaného materiálu v závislosti na lisovacím tlaku. Tato rovnice a má následující tvar:<sup>176</sup>

$$\frac{V}{V_0} = A_{17} \cdot e^{-\frac{1}{B_{17}}p} + A_{18} \cdot e^{-\frac{1}{B_{18}}p} + A_{19} \cdot e^{-\frac{1}{B_{19}}p} + \frac{V}{V_\infty} \quad [32]$$

$V$  je objem lisovaného materiálu při lisovacím tlaku  $p$ ,  $V_0$  objem lisovaného materiálu při nulovém tlaku,  $A_{17}$  objemová redukce způsobená redukcí interpartikulárních pórů,  $A_{18}$  objemová redukce způsobená redukcí intrapartikulárních pórů,  $A_{19}$  objemová redukce způsobená redukcí tuhé bezpórové látky,  $\frac{1}{B_{17}}$ ,  $\frac{1}{B_{18}}$  a  $\frac{1}{B_{19}}$  jsou rychlostní konstanty příslušných dějů a  $V_\infty$  je objem lisovaného materiálu při nekonečném tlaku.

Z této základní rovnice pak byly odvozeny další rovnice pro výpočet dalších parametrů. Rovnice pro výpočet tzv. „půltlaků“  $p_{Hi}$ , které udávají lisovací tlaky, při kterých dojde k poloviční objemové redukci způsobené příslušným dějem. Pokud není specifikováno, tak mají všechny parametry stejný význam a rozměr jako výše uvedené.

Pro jednotlivé děje lisovacího procesu platí následující:

$$\frac{V_i}{V_0} = A_i \cdot e^{-\frac{p}{B_i}} \quad [33]$$

$\frac{V_i}{V_0}$  objemová redukce způsobená příslušným dějem.

Podmínkou pro určení půtlaků  $p_{Hi}$  je následující tvrzení:

$$A_i \cdot e^{-\frac{p}{B_i}} = \frac{1}{2} \cdot A_i \cdot e^{-\frac{p+p_{Hi}}{B_i}} \quad [34]$$

Řešením je vztah analogický vztahu pro výpočet poločasu rozpadu:

$$p_{Hi} = A_i \cdot \ln 2 \quad [35]$$

Další odvozenou rovnicí jsou rovnice pro výpočet parametrů  $E_i$ , které popisují energetickou náročnost jednotlivých dějů a parametru  $E$ , který popisuje celkovou náročnost lisovacího procesu.

$$dE = F \cdot dx = \frac{F}{S} \cdot S \cdot dx = p \cdot dV \quad [36]$$

$E$  je energie lisování,  $F$  lisovací síla,  $x$  dráha lisovacího trnu a  $S$  je plocha průřezu tablety.

Derivováním podle tlaku  $p$  vzniká rovnice (pokud není specifikováno, tak mají v následujících rovnicích všechny parametry stejný význam a rozměr jako výše uvedené):

$$\frac{dE}{dp} = p \cdot \frac{dV}{dp} \quad [37]$$



Podle vztahu  $\frac{V}{V_0}$  je:

$$\frac{dV}{dp} = -V_0 \sum_{i=1}^3 \left( \frac{A_i}{B_i} \cdot e^{-\frac{p}{B_i}} \right) \quad [38]$$

Energie potřebná pro stlačení od tlaku  $p = 0$  do  $p = p_{max}$  je tedy:

$$E(p_{max}) = - \int_0^{p_{max}} p \cdot V_0 \sum_{i=1}^3 \left( \frac{A_i}{B_i} \cdot e^{-\frac{p}{B_i}} \right) dp \quad [39]$$

Limitní hodnota pro neomezeně rostoucí tlak je po integraci:

$$E \equiv \lim_{p_{max} \rightarrow \infty} E(p_{max}) = V_0 \cdot \sum_{i=1}^3 (A_i \cdot B_i) \quad [40]$$

Dílní složky této rovnice charakterizují energetickou náročnost příslušných dějů:

$$E_i = V_0 \cdot (A_i \cdot B_i) \quad [41]$$

Dále byla odvozena rovnice pro výpočet procentuálního poměru energií  $R_i$  spotřebovaných v jednotlivých fázích lisovacího procesu:

$$R_i = \frac{A_i \cdot B_i}{\sum_{i=1}^3 (A_i \cdot B_i)} \cdot 100 \quad [42]$$

#### 2.5.6. Řehula – interpretace Řehula, Ondrejček (2014)

U původní rovnice podle Řehuly byly v roce 2014 upřesněny významy některých parametrů.<sup>177</sup> Rovnice byla modifikována do následujícího tvaru:

$$\frac{V}{V_0} = A_{20} \cdot e^{-\frac{1}{t_{20}}p} + A_{21} \cdot e^{-\frac{1}{t_{21}}p} + A_{22} \cdot e^{-\frac{1}{t_{22}}p} + y_0 \quad [43]$$

$V$  je objem lisovaného materiálu při lisovacím tlaku  $p$ ,  $V_0$  objem lisovaného materiálu při nulovém lisovacím tlaku,  $A_{20}$  teoretická maximální objemová redukce způsobená

přeskupováním částic,  $A_{21}$  teoretická maximální objemová redukce způsobená elastickými deformacemi částic,  $A_{22}$  teoretická maximální objemová redukce způsobená plastickými deformacemi částic,  $-\frac{1}{t_i}$  směrnice příslušných dějů, resp.  $t_i$  je parametr popisující rychlost příslušných dějů lisovacích procesů a  $y_0$  je teoretická maximální objemová redukce při nekonečně vysokém tlaku.

Teoretické maximální objemové redukce ( $A_i$ ) byly přepočítány tak, aby byl jejich součet roven jedné podle vzorce:

$$a_i = \frac{A_i}{\sum_{i=1}^3 A_i} \quad [44]$$

Parametry  $a_i$  poté nabývají nového významu:

$a_1$  je relativní teoretická maximální objemová redukce způsobená přeskupováním částic,  $a_2$  je relativní teoretická maximální objemová redukce způsobená elastickými deformacemi částic a  $a_3$  je relativní teoretická maximální objemová redukce způsobená plastickými deformacemi částic.

Tyto základní parametry jsou pak použity pro výpočet dalších parametrů. Jejich odvození je stejné jako u starší interpretace rovnice podle Řehuly a Rysla. Tzv. „půltlaky“ jednotlivých dějů  $p_{Hi}$  udávají lisovací tlaky, při kterých dojde k poloviční objemové redukci lisovaného materiálu způsobené příslušným dějem. Počítají se podle následujícího vzorce:

$$p_{Hi} = t_i \cdot \ln 2 \quad [45]$$

$p_{Hi}$  je půltlak,  $t_i$  je parametr popisující rychlost příslušného děje lisovacího procesu.

Dále je možné počítat energetické náročnosti jednotlivých dějů podle rovnice:

$$E_i = V_0 \cdot a_i \cdot t_i \quad [46]$$

$E_i$  je energie jednotlivé fáze lisovacího procesu,  $V_0$  objem lisovaného materiálu při nulovém tlaku,  $a_i$  relativní teoretická maximální objemová redukce příslušného děje lisovacího procesu a  $t_i$  parametr popisující rychlost jednotlivých dějů lisovacích procesů.

Dalším odvozeným parametrem je energetická náročnost celého lisovacího procesu  $E$ , která se počítá následovně:

$$E = V_0 \cdot \sum_{i=1}^3 (a_i \cdot t) \quad [47]$$

$E$  je energie spotřebovaná v průběhu lisovacího procesu,  $V_0$  objem lisovaného materiálu při nulovém lisovacím tlaku,  $a_i$  relativní teoretická maximální objemová redukce příslušné fáze lisovacího procesu a  $t_i$  je parametr popisující rychlost příslušných dějů lisovacích procesů.

Posledním odvozeným parametrem je procentuální poměr energií  $R_i$ , spotřebovaných v jednotlivých fázích lisovacího procesu:

$$R_i = \frac{a_i \cdot t_i}{\sum_{i=1}^3 (a_i \cdot t_i)} \cdot 100 \quad [48]$$

$R_i$  je poměr spotřebované energie,  $a_i$  relativní teoretická maximální objemová redukce příslušné fáze lisovacího procesu a  $t_i$  je parametr popisující rychlost příslušných dějů lisovacích procesů.

Výhodou této rovnice je, že není potřeba zjišťovat pravou hustotu lisovaných materiálů. To je častým problémem mnoha lisovacích rovnic. Za předpokladu standardního plnění matrice před začátkem lisovacího procesu je problémem pouze určení teoretické maximální objemové redukce při nekonečně vysokém tlaku, které je závislé pouze na přesnosti výpočtu použitého matematického softwaru.

## 2.6. Méně používané rovnice lisování

### 2.6.1. Bal'shin (1938)

Mikhail Yul'evich Bal'shin navrhl tuto rovnici v roce 1938 pro popis lisování kovů.<sup>178</sup> Při tvorbě této rovnice vycházel z rovnice podle Walkera.<sup>179</sup> Jeho rovnice sleduje změnu relativní hustoty lisovaného materiálu v závislosti na lisovacím tlaku.

$$\log D_r = A_{23} \cdot \log p + B_{23} \quad [49]$$

$D_r$  je relativní hustota lisovaného materiálu při lisovacím tlaku  $p$  a parametry  $A_{23}$  a  $B_{23}$  jsou konstantami rovnice.

Relativní hustota je počítána jako hustota materiálu vztažená na hustotu materiálu při maximálním stlačení:

$$D_r = \frac{D_a}{D_{max}} \quad [50]$$

$D_r$  je relativní hustota lisovaného materiálu,  $D_a$  hustota lisovaného materiálu při aktuálním lisovacím tlaku a  $D_{max}$  je hustota lisovaného materiálu při maximálním stlačení.

Směrnici  $A_{23}$  později autor nazval tlakovým modulem a považuje ho za analogii Youngova modulu a tento parametr používal k charakterizaci látek.<sup>180</sup> Tato rovnice se dnes používá například k hodnocení lisovatelnosti kovů a slitin.<sup>181</sup>

### 2.6.2. Shapiro (1944)

Tuto rovnici navrhl autor ve své disertační práci v roce 1944.<sup>182</sup> Lisovací proces považoval za reakci prvního řádu. Závislost redukce pórovitosti lisovaného materiálu na lisovacím tlaku popisuje následující rovnicí:

$$-\frac{d\varepsilon}{dp} = A_{24} \cdot \varepsilon \quad [51]$$

$\varepsilon$  je pórovitost lisovaného materiálu,  $p$  lisovací tlak a parametr  $A_{24}$  je směrnice závislosti.

Pórovitost se počítá následovně:

$$\varepsilon = 1 - D_r = 1 - \frac{D_p}{D_{max}} \quad [52]$$

$\varepsilon$  je pórovitost lisovaného materiálu,  $D_r$  relativní hustota lisovaného materiálu,  $D_p$  hustota lisovaného materiálu při aktuálním lisovacím tlaku a  $D_{max}$  je hustota lisovaného materiálu při maximálním stlačení.

Integrací tohoto vztahu pro celý průběh lisovacího procesu získal následující rovnici:

$$\ln \frac{1}{\varepsilon} = \ln \frac{1}{\varepsilon_0} + A_{25} \cdot p \quad [53]$$

$\varepsilon$  je pórovitost lisovaného materiálu při lisovacím tlaku  $p$ ,  $\varepsilon_0$  je pórovitost lisovaného materiálu po nasypání do matrice, parametr  $A_{25}$  je směrnici rovnice.<sup>183</sup> Hodnoty směrnice by měly být při lisování kovů blízké mezi toku. Uvedená forma lisovací rovnice bývá nazývána modelem Konopický-Shapiro-Kolthoff.<sup>184</sup>

### 2.6.3. Gurnham (1946)

Gurnham svou rovnici vyvinul v roce 1946.<sup>185</sup> Sleduje nárůst zdánlivé hustoty lisovaného materiálu v závislosti na lisovacím tlaku a má následující tvar:

$$D_a = A_{26} \cdot \ln p + B_{26} \quad [54]$$

$D_a$  je zdánlivá hustota lisovaného materiálu při lisovacím tlaku  $p$ ,  $A_{26}$  a  $B_{26}$  jsou konstantami rovnice.

Původně byla tato rovnice navržena pro využití v chemickém průmyslu. Někteří autoři ve svých pracích dokázali, že je tato rovnice využitelná i pro hodnocení farmaceutických látek.<sup>186</sup>

#### 2.6.4. Jones (1960)

Nezávisle na Bal'shinovi navrhl v roce 1960 podobnou rovnici Jones.<sup>187</sup> Popisuje závislost hustoty lisovaného materiálu na lisovacím tlaku. Byla vyvinuta pro hodnocení lisovatelnosti kovových prachů a má následující tvar:

$$\ln D_a = A_{27} \cdot \ln p + B_{27} \quad [55]$$

Kde  $D_a$  je zdánlivá hustota lisovaného materiálu při lisovacím tlaku  $p$ ,  $A_{27}$  a  $B_{27}$  jsou konstanty.

Jonesova rovnice se používá například pro hodnocení lisovatelnosti biomasy.<sup>188</sup>

#### 2.6.5. Bruch (1967)

Bruch svou rovnici vyvinul pro popis lisovacího procesu keramických materiálů. Jeho rovnice je podobná Walkerově. Sleduje změnu relativní hustoty prachového sloupce v závislosti na lisovacím tlaku.<sup>189</sup> Má následující tvar:

$$\frac{1}{D_r} = A_{28} \cdot \ln p + B_{28} \quad [56]$$

$D_r$  je relativní hustota lisovaného materiálu,  $A_{28}$  je směrnice závislosti,  $p$  lisovací tlak a  $B_{28}$  je konstantou rovnice. Tato rovnice se dnes už nepoužívá. Bruch však byl jedním z prvních autorů, kteří se snažili popsat lisovací proces keramických materiálů.<sup>190</sup>

#### 2.6.6. Kuno (1979)

Kuno vyvinul svou rovnici v roce 1979.<sup>191</sup> Sledoval závislost setřesné hustoty na počtu sklepnutí. Tato rovnice bývá využívána pro charakterizaci počátku lisovacího procesu, kdy dochází k přeskupování částic.

$$D_e - D_n = (D_e - D_0) \cdot e^{-A_{29} \cdot n} \quad [57]$$

$D_e$  je zdánlivá hustota v rovnovážném stavu, to znamená v okamžiku, kdy už se s dalším sklepnutím prášku jeho hustota nemění,  $D_n$  je zdánlivá hustota prášku po daném počtu

sklepnutí,  $D_0$  je zdánlivá hustota volně nasypaného prášku,  $A_{29}$  popisuje rychlost zhutnění na počtu sklepnutí  $n$ .

Tuto rovnici je možné po úpravě použít i pro charakterizaci lisovaných materiálů za působení tlaku. Rovnice má potom následující tvar:

$$D_t - D_a = B_{30} \cdot e^{-A_{30} \cdot p} \quad [58]$$

$D_t$  je pravá hustota lisovaného materiálu,  $D_a$  je zdánlivá hustota lisovaného materiálu při daném lisovacím tlaku  $p$ , parametr  $B_{30}$  je konstantou rovnice a parametr  $A_{30}$  popisuje rychlost zhutňování výlisku.<sup>192</sup>

Některé studie ukazují, že tato rovnice může být využita pro popis počátku lisovacího procesu farmaceutických látek.<sup>193</sup>

#### 2.6.7. Huang (1982)

Huang vyvinul svou rovnici v roce 1982 pro popis lisování kovů.<sup>194</sup> Zjednodušený tvar jeho rovnice je následující:

$$p = A_{31} \cdot D_r + \log B_{31} \quad [59]$$

$p$  je lisovací tlak, parametr  $A_{31}$  popisuje lisovatelnost materiálu (schopnost podléhat plastické deformaci),  $D_r$  je relativní hustota lisovaného materiálu, a parametr  $B_{31}$  popisuje deformovatelnost lisovaného materiálu.

Tato rovnice se stále používá pouze pro hodnocení lisovatelnosti kovů.<sup>195</sup>

#### 2.6.8. Ge (1991)

Tato rovnice byla vytvořena v roce 1991.<sup>196</sup>

$$\log \left[ \ln \left( \frac{1-D_0}{1-D_r} \right) \right] = A_{32} \cdot \log p + B_{32} \quad [60]$$

$D_0$  je relativní zdánlivá hustota lisovaného materiálu bez působení tlaku,  $D_r$  je relativní

hustota lisovaného materiálu při lisovacím tlaku  $p$ , parametry  $A_{32}$  a  $B_{32}$  jsou konstantami rovnice.

Později autor rovnici upravil do následující formy:

$$\log \left[ \ln \left( \frac{1}{1-D_r} \right) \right] = A_{33} \cdot \log p + B_{33} \quad [61]$$

$D_r$  je relativní hustota lisovaného materiálu při lisovacím tlaku  $p$ , parametry  $A_{33}$  a  $B_{33}$  jsou konstantami rovnice. Význam konstant této rovnice není vyřešen.<sup>197</sup> Bylo zjištěno, že touto rovnicí je možné velmi dobře prokládat data získaná lisováním matricových kompozitů.<sup>198</sup>

#### 2.6.9. Shapiro (1993)

Později v roce 1993 vyvinul Shapiro novou rovnici.<sup>199</sup> Nazývá ji obecnou lisovací rovnicí (The Shapiro general compression equation = GCE). Odvození je podobné Heckelově rovnici, ke které je přidán další člen, který popisuje první zakřivení grafického záznamu lisování:

$$\ln \varepsilon = \ln \varepsilon_0 - A_{34} \cdot p - B_{34} \cdot \sqrt{p} \quad [62]$$

$\varepsilon$  je pórovitost lisovaného materiálu při lisovacím tlaku  $p$ ,  $\varepsilon_0$  je pórovitost lisovaného materiálu po nasypání do matrice a parametr  $A_{34}$  je směrnici rovnice, který by měl mít podobný význam jako směrnice Heckelovy rovnice a popisuje lineární část závislosti, ve které dochází k deformacím částic. Parametr  $B_{34}$  popisuje zakřivení první části lisovacího procesu, ve které dochází k přeskupování částic.

Tuto novou Shapirovu rovnici využila Nordströmová při vývoji diagramu pro hodnocení lisovacích procesů prachovitých látek. Kromě této rovnice používá ještě Kawakitovu a Heckelovu rovnici.<sup>200</sup>



### 2.6.10. Adams (1994)

Tato rovnice byla vyvinuta v roce 1994.<sup>201</sup> Snaží se popisovat sílu potřebnou pro stlačení částic a jejich praskání v závislosti na lisovacím tlaku. Základní rovnice má následující tvar:

$$\ln p = \ln\left(\frac{\tau_0}{\alpha}\right) + \alpha \cdot f + \ln(1 - e^{-\alpha \cdot f}) \quad [63]$$

$p$  je lisovací tlak,  $\tau_0$  parametr popisující pevnost jednotlivých částic,  $\alpha$  koeficient tření a  $f$  koeficient stlačení.

Koeficient stlačení se počítá následovně:

$$f = \ln\left(\frac{h_0}{h_p}\right) \quad [64]$$

$f$  koeficient stlačení,  $h_0$  je počáteční výška lisovaného materiálu a  $h_p$  výška při aktuálním lisovacím tlaku.

Při dalším zkoumání autoři zjistili, že při vysokých hodnotách koeficientu stlačení je možno poslední část rovnice zanedbat. Zbývá část rovnice poskytuje lineární grafické výstupy.<sup>202</sup> Zjednodušená rovnice má tento tvar:

$$\ln p = \ln\left(\frac{\tau_0}{\alpha}\right) + \alpha \cdot f \quad [65]$$

$p$  je lisovací tlak,  $\tau_0$  parametr popisující pevnost jednotlivých částic,  $\alpha$  koeficient tření,  $f$  koeficient stlačení.

Později se studovala i možnost využití těchto rovnic pro popis lisovacího procesu farmaceutických látek, například k popisu lisování granulátů.<sup>173</sup> Další práce srovnávala tuto rovnici s Kawakitovou rovnicí. Autoři této práce došli k závěru že Kawakitova rovnice je lepší, protože dokáže popisovat lisovací proces ve větším rozsahu lisovacích tlaků a je méně citlivá na tření materiálu o stěnu matrice.<sup>203</sup>

### 2.6.11. Lordi (1997)

Návrh této rovnice byl vypracován v roce 1997 pro popis lisovacího procesu farmaceutických materiálů.<sup>204</sup>

$$p \cdot V = A_{35} \cdot (1 - e^{-(B_{35} \cdot p)}) + V_d \cdot p \quad [66]$$

$V$  je objem lisovaného materiálu při lisovacím tlaku  $p$ ,  $A_{35}$  a  $B_{35}$  jsou parametry rovnice popisující podmínky lisování,  $V_d$  autoři popisují jako dynamický limitující specifický objem.

### 2.6.12. Panelli-Filho (1998)

Tato rovnice byla vyvinuta v roce 1998 pro hodnocení lisovatelnosti kovů.<sup>205</sup> Autoři poté v dalších pracích upřesňovali význam jednotlivých parametrů rovnice a zkoušeli její využití na širším spektru lisovaných látek.<sup>206</sup> Základní rovnice, kterou Panelli a Filho vyvinuli má následující tvar:

$$\ln\left(\frac{1-D_a}{1-D_r}\right) = A_{36} \cdot \sqrt{p} \quad [67]$$

$D_a$  je zdánlivá hustota prášku po nasypání do matrice,  $D_r$  je relativní hustota při lisovacím tlaku  $p$ ,  $A_{36}$  je konstantou rovnice.

Rovnici je možné psát i v následující zjednodušené formě:

$$\ln\left(\frac{1}{1-D_r}\right) = A_{37} \cdot \sqrt{p} + B_{37} \quad [68]$$

$D_r$  je relativní hustota při lisovacím tlaku  $p$ ,  $A_{37}$  a  $B_{37}$  jsou konstantami rovnice. Parametr  $A_{37}$  popisuje schopnost materiálu podléhat plastickým deformacím. Parametr  $B_{37}$ , průsečík funkce a svislé osy, popisuje hustotu materiálu bez působení tlaku. Je možné ho počítat následovně:

$$B_{37} = \ln\left(\frac{1}{1-D_a}\right) \quad [69]$$

$D_a$  je zdánlivá hustota prášku po nasypání do matrice.

V pozdější literatuře autoři srovnávají svou rovnici s rovnicemi, které jsou nejpoužívanějšími rovnicemi v metalurgii. Zjistili, že jejich rovnice poskytuje grafické linearizované výstupy závislosti hustoty na lisovacím tlaku s lepším korelačním koeficientem než všechny ostatní porovnávané rovnice.<sup>126</sup> Tato rovnice je používána pouze pro hodnocení lisovatelnosti kovů.<sup>207,208</sup> Její využití pro hodnocení lisovatelnosti farmaceutických látek se zatím nezkoušelo.

### 2.6.13. Frenning (2009)

Tato rovnice byla vyvinuta v roce 2009.<sup>209</sup> Při jejím vývoji se autoři snažili popsat síly, které působí mezi částicemi, vzdálenosti mezi částicemi, pohyblivost a jejich změny během lisování. Lisovaný materiál považují za čistě elastickou síť. Na síly působící mezi částicemi a mezičásticové vzdálenosti usuzují z výšky lisovaného materiálu. Frenningova rovnice lisování má následující tvar:

$$p = \alpha \cdot \left[ A_{38} \cdot \ln(1 - c) - \ln \left( 1 - \frac{c}{1 - \eta_0} \right) \right] \quad [70]$$

$p$  je lisovací tlak,  $\alpha$  charakterizuje rozsah tlaků, při kterém dochází k deformacím částic,  $A_{38}$  je směrnice závislá na struktuře lisovaného materiálu,  $c$  je označováno jako stupeň stlačení a  $D_0$  je hustota materiálu po nasypání do matrice.

Stupeň stlačení je počítán následovně:

$$c = 1 - \frac{h}{h_0} \quad [71]$$

$c$  je stupeň stlačení,  $h$  je aktuální výška materiálu a  $h_0$  je počáteční výška lisovaného materiálu.

Tuto rovnici autoři používají pro teoretický popis lisovacího procesu. Zatím nemá velké praktické uplatnění. Zkoumalo se její použití například pro popis lisování chloridu sodného a laktosu a zjistilo se, že hodnoty parametru  $\alpha$  jsou analogické reciproké hodnotě směrnice Heckelovy rovnice.<sup>210</sup>

#### 2.6.14. Ostatní rovnice lisování

Kromě výše popsaných rovnic lisování byla vyvinuta řada dalších méně známých rovnic, které se již nepoužívají, případně mají pouze specifické využití. Některé rovnice byly vyvinuty pouze jako teoretické modely a nebyly použity pro hodnocení experimentálně zjištěných dat.

Mezi ně patří například rovnice, kterou vyvinuli Selig a Anthy. Anthy studoval zhutnění sedimentů a hornin v různých hloubkách a jeho pracemi se později zabýval Heckel. Williams, Higuchi a Terzaghi, kteří vyvinuli rovnici podobnou Walkerově. Další rovnice vyvinuli Mogami, Tanimoto Rieschel, Ballhausen, Spencer, Nisihara, Nutting, Murray, Umeya, Jaky, Jenike, Smith, Shaler, Aketa, Torre, Nikolaev, Burr a Donachie.<sup>211,212</sup> Zajímavá je i rovnice Leuenbergerova, která popisuje závislost radiální pevnosti tablet na lisovacím tlaku.<sup>104</sup> Tato rovnice se používá k hodnocení farmaceutických směsí.<sup>162</sup> Podobnou rovnici používají pro hodnocení lisovatelnosti léčivých látek i Sun a Joiris.<sup>213,214</sup> Dále pak byly vyvinuty rovnice Hoffova, Kearsley-Wainwrightova, Narayanan-Ramamurthova, Tamova, Durack-Weiqingova používané pro hodnocení lisovatelnosti betonu.<sup>215</sup> Dále je ještě možné zmínit rovnice, které vyvinul Heuberger pro popis lisovatelnosti hornin a jílu, nebo rovnici, kterou vytvořili Yu a Gu pro popis lisování písků.<sup>216,217</sup>

### 3. Experimentální část

### 3.1. Použité suroviny

- Laktosa – Lactochem Fine Crystals  
Výrobce: DMV – Fronterra Excipients GmbH & Co. Kg., Německo  
Šarže: 585418
- Hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát – Emcompress  
Výrobce: JRS Pharma GmbH & Co.Kg., Německo  
Šarže: 129800
- Mikrokystalická celulóza – Avicel PH-200  
Výrobce: FMC Europe N.V., Belgie  
Šarže: M921C
- Stearylfumarát sodný – PRUV  
Výrobce: JRS Pharma GmbH & Co.Kg., Německo  
Šarže: 847889
- Stearan hořečnatý  
Výrobce: JRS Pharma GmbH & Co.Kg., Německo  
Šarže: 775810
- Modifikovaný koloidní oxid křemičitý – Syloid 244 FP EU  
Výrobce: Grace GmbH & Co. Kg, Německo  
Šarže: 5079562
- Ethanol 96%  
Dodavatel: Dr. Kulich Pharma, s. r. o., Česká Republika  
Šarže: 140611

### 3.2. Použité přístroje a zařízení

- Optický mikroskop Olympus BX51; Olympus Optical Co., Ltd., Japonsko

Optický mikroskop byl v kombinaci s digitálním fotoaparátem (Olympus DP72) použit pro pozorování částic plniv.



Obr. 3.1: Optický mikroskop Olympus BX51 <sup>218</sup>

- Sušící váhy Kern MLB 50-3; KERN & SOHN GmbH, Německo

Tyto váhy byly využity pro stanovení vlhkosti plniv.



Obr. 3.2: Sušící váhy Kern MLB 50-3 <sup>219</sup>

- Zařízení na zjišťování sypnosti a sypných úhlů Erweka GT; Erweka GmbH, Německo

Toto zařízení bylo využito pro zjišťování sypnosti použitých plniv a směsí plniv s kluznými látkami.



Obr. 3.3: Zařízení na zjišťování sypnosti a sypných úhlů Erweka GT <sup>220</sup>

- Zařízení na zjišťování setřesných objemů Erweka SVM 102; Erweka GmbH, Německo

Toto zařízení bylo využito pro zjišťování sypných a setřesných objemů použitých plniv a směsí plniv s kluznými látkami.



Obr. 3.4: Zařízení na zjišťování setřesných objemů – Erweka SVM 102



- Navažovací váhy Kern 440-45N; KERN & SOHN GmbH, Německo

Tyto váhy byly využity pro vážení plniv pro přípravu lisovacích směsí.



Obr. 3.5: Navažovací váhy Kern 440-45N <sup>221</sup>

- Pohonná jednotka Erweka AR 401; Erweka GmbH, Německo
- Mísící krychle Erweka KB 15S; Erweka GmbH, Německo

Tato zařízení byla využita pro přípravu směsí plniv s kluznými látkami.



Obr. 3.6: Pohonná jednotka Erweka AR 401 a mísící krychle KB 15S <sup>222</sup>

- Analytické váhy HR-120; A&D Company, Japonsko

Tyto váhy byly použity pro přesné navažování kluzných látek použitých ve směsích s plnivou, a dále pro navažování jednotlivých dávek lisovaných směsí.



Obr. 3.7: Analytické váhy HR-120 <sup>223</sup>

- Lisovací přípravek Adamus HT; Machine Factory Group, Polsko

Tento lisovací přípravek se skládá z vnějšího pláště, matrice o průměru 13 mm, horního a dolního trnu a zajišťovací části, která udržuje spodní lisovací trn v matrici. Byl využit při lisování tablet.



Obr. 3.8: Lisovací přípravek Adamsu HT

- Trhací lis Zwick/Roell T1-FRO 50; Zwick GmbH, Německo

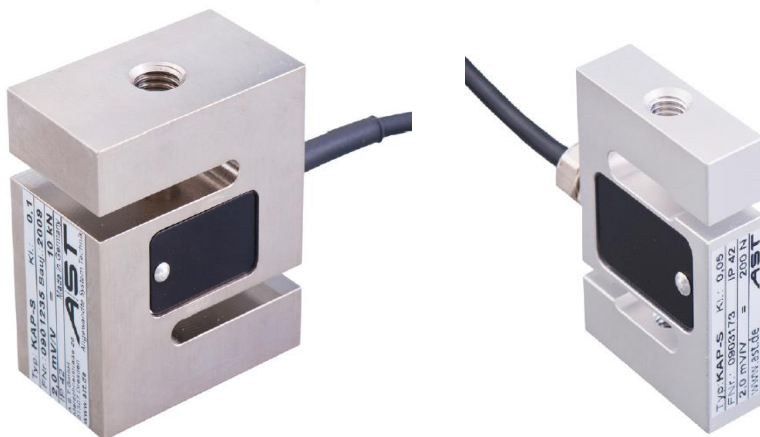
Jedná se o univerzální zařízení pro testování materiálů v tahu a tlaku. Bylo využito pro lisování tablet, a poté pro drcení tablet při hodnocení kinetiky drcení.



Obr. 3.9: Trhací lis Zwick/Roell T1-FRO 50 <sup>224</sup>

- Siloměrná hlava 50 kN KAP-S 50 kN, A.S.T. GmbH Mess- & Regetechnik, Německo
- Siloměrná hlava 2 kN KAP-TC 2 kN, A.S.T. GmbH Mess- & Regetechnik, Německo

Jedná se o měřící senzory, které umožňují nastavovat a snímat lisovací sílu během lisovacího procesu.



Obr. 3.10 a 3.11: 50kN a 2kN silměrné hlavy <sup>225</sup>

- Úchylkoměr Mitutoyo Absolute ID-S1012B; Mitutoyo Corp., Japonsko

Jedná se o mikrometrické zařízení použité pro měření výšky a průměru lisovaných tablet.



Obr. 3.12: Úchylkoměr Mitutoyo Absolute<sup>226</sup>

- Laserový analyzátor velikosti částic Malvern Mastersizer Micro, Malvern Instruments Ltd., Velká Británie



Obr. 3.13: Laserový analyzátor velikosti částic Malvern Mastersizer

- Elektronový skenovací mikroskop MIRA\\ TESCAN, TESCAN Brno, s.r.o., Česká republika
- Analyzátor specifického povrchu Nova Station A, Quantachrome Instruments, USA
- X-Ray Powder Diffractometer X'Pert PRO MPD, PANalytical B.V., Holandsko



Obr. 3.14: XRPD - X'Pert PRO <sup>227</sup>

### 3.3. Postupy a metody

#### 3.3.1. Hodnocení plniv a kluzných látek

##### 3.3.1.1. Mikroskopická pozorování

Použitá plniva byla pozorována za použití optického mikroskopu Olympus BX51 při desetinásobném zvětšení. Částice plniv byly vyfotografovány a tyto snímky jsou jako obrázky č. 4.1 až 4.3 součástí této práce.

##### 3.3.1.1. Měření distribuce velikosti částic

Pro hodnocení distribuce velikosti částic byl využit přístroj Malvern Mastersizer Micro (0,3 – 300  $\mu\text{m}$ ) s ovládacím softwarem verze 2.18. Rychlost pumpy byla při měření nastavena na hodnotu 2000. Měření probíhalo v prostředí 96% ethanolu. Měřeného vzorku bylo dávkováno tolik, aby byla obskurace přibližně 10 %. Před vlastním měřením se prováděla sonifikace po dobu jedné minuty s nastavením Ultrasonic Displacement na hodnotě 20. Měření probíhalo v základním režimu 4OHD. Výsledky jsou prezentovány jako dolní decil ( $D_{V0,1}$  – 10 % částic je menších než uvedená hodnota), medián ( $D_{V0,5}$  – 50 % částic je menších a 50 % je větších než uvedená hodnota) a horní decil ( $D_{V0,9}$  – 90 % částic je menších než uvedená hodnota) objemové distribuce odečtený z kumulativní křivky, která prezentuje procentuální nárůst výskytu částic s jejich narůstající velikostí.<sup>228</sup> Výsledky hodnocení velikosti částic použitých plniv a kluzných látek jsou uvedeny v tabulce č. 4.1.

##### 3.3.1.2. Měření vlhkosti

Obsahová vlhkost byla měřena sušícími váhami KERN MLB 50-3. Mikrokrystalická celulóza a hydrogenfosforečnan vápenatý byly sušeny při teplotě 105 °C a laktosa při 80 °C do konstantní hmotnosti. Při každém měření bylo zkoušeno 5,0 g vzorku. Pro každou látku bylo měření opakováno pětkrát. Výsledky měření jsou uvedeny v tabulce č. 4.2.

##### 3.3.1.1. Hodnocení tokových vlastností

Sypné a setřesné objemy plniv byly zjištěny za využití přístroje Erweka ZT 301. Z těchto hodnot byl následně vypočten Hausnerův poměr. Do vytárovaného odměrného válce se volně nasypalo 50 ml prášku, který se zvážil. Sypný objem byl tedy 50 ml. Ze sypného objemu a hmotnosti plniva byla vypočítána sypná hustota. Měřil se objem prášku

po 500 a 1250 sklepnutích. U žádného plniva nebyl rozdíl mezi objemem po 500 a 1250 sklepnutích větší než 2 ml. Jako setřesný objem se použil objem po 1250 sklepnutích a vypočetla se setřesná hustota. Hausnerův poměr se vypočítal následovně:<sup>229</sup>

$$HP = \frac{V_0}{V_f} \quad [72]$$

*HP* je Hausnerův poměr (bezr.),  $V_0$  sypný objem (ml) a  $V_f$  setřesný objem (ml).

Hodnocení výsledků probíhalo podle lékopisem stanovených kritérií aktuálního vydání Českého lékopisu uvedených v tabulce č. 3.1.<sup>230</sup>

Hausnerův poměr [bezr.]	Charakter toku
1,00 - 1,11	výborný
1,12 - 1,18	dobrá
1,19 - 1,25	přiměřený
1,26 - 1,34	průměrný
1,35 - 1,45	špatný
1,46 - 1,59	velmi špatný
> 1,6	velmi, velmi špatný

Tab 3.1 Hodnocení charakteru toku podle Hausnerova poměru

Výsledky měření sypné a setřesné hustoty jsou uvedeny v tabulce č. 4.2. Zjištěné hodnoty Hausnerova poměru jsou uvedeny v tabulce č. 4.3.

### 3.3.1.2. Hodnocení sypnosti

U samotných plniv byla hodnocena sypnost pomocí zařízení na zjišťování sypnosti a sypných úhlů – Erweka GT. Při měření byla využita 100 ml násypka. Míchadlo nebylo použito. Bylo sledováno množství plniva, které se odsypalo během pěti vteřin, po které byl otevřen 10mm otvor na dně násypky. Každé plnivo bylo měřeno desetkrát. Změřené hodnoty byly přepočítány na hmotnost, která se odsypala za jednu sekundu, a jsou uvedeny v tabulce č. 4.3.

### 3.3.1.3. Rastrovací elektronová mikroskopie

Pro vzhledové porovnání tvaru a povrchů použitých plniv a kluzných látek byly pořízeny snímky za využití rastrovacího elektronového mikroskopu MIRA\\TESCAN. Snímky

byly pořízeny při napětí 5 kV. Byl použit SE (secondary electrons) nebo BSE (back-scattered electrons) detektor. Typ použitého detektoru a zvětšení je specifikováno v tabulce, která je součástí snímků (obrázky č. 4.4 až 4.9).

#### 3.3.1.4. Měření specifického povrchu

Specifický povrch použitých plniv a kluzných látek byl zjišťován pomocí BET analýzy za využití analyzátoru specifického povrchu Nano Station A. Jako adsorpční médium byl použit dusík. Další detaily měření jednotlivých látek jsou uvedeny v záznamech zkoušek, které jsou součástí této práce (protokol č. 4.1 až 4.6). Zjištěné hodnoty specifického povrchu jsou uvedeny v tabulce č. 4.4.



### 3.3.2. Příprava tabletovin

Byly připraveny směsi jednotlivých plniv se třemi kluznými látkami ve dvou koncentracích. Modelovými plnivy byly mikrokrystalická celulóza, laktosa a hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát. Jako kluzné látky se použil stearan hořečnatý, stearyl fumarát sodný a Syloid, tj. mikronizovaný syntetický amorfní silikagel. Byly připraveny směsi, které obsahovaly 0,5 a 1 % kluzné látky. Směsi byly míseny 5 minut při 17 ot./min. v mísící krychli Erweka.

### 3.3.3. Hodnocení tabletovin

#### 3.3.3.1. Hodnocení tokových vlastností

Poté byly za využití přístroje Erweka ZT 301 zjištěny jejich sypné a setřesné objemy. Z těchto hodnot byl následně vypočten Hausnerův poměr a index stlačitelnosti. Do odměrného válce se volně nasypalo 50 ml tabletovin. Sypný objem byl tedy 50 ml. Měřil se objem po 500 a 1250 sklepnutích. U žádné směsi nebyl rozdíl objemu po 500 a 1250 sklepnutích větší než 2 ml. Jako setřesný objem se použil objem po 1250 sklepnutích a vypočetla se setřesná hustota. Hausnerův poměr se počítal podle vzorce č. 72 a hodnotil se stejně jako při hodnocení samotných plniv (tabulka č. 3.1.). Výsledky hodnocení jsou uvedeny v tabulce č. 4.3.

#### 3.3.3.2. Hodnocení sypnosti

U směsí plniv a kluzných látek byla hodnocena sypnost stejným způsobem jako u samotných plniv. Měření probíhalo pomocí zařízení na zjišťování sypnosti a sypných úhlů – Erweka GT. Při měření byla využita 100 ml násypka. Míchadlo nebylo použito. Bylo sledováno množství tabletovin, které se odsypalo během pěti vteřin, po které byl otevřen 10mm otvor na dně násypky. Každá směs byla měřena desetkrát. Změřené hodnoty byly přepočítány na hmotnost, která se odsypala za jednu sekundu, a jsou uvedeny v tabulce č. 4.3.

### 3.3.4. Příprava tablet

Tablety byly připravovány dvěma způsoby. Nejdříve s nastavením lisu pro hodnocení lisovací rovnicí, a poté s nastavením pro hodnocení záznamu síla-dráha. Lisované tablety hodnocené lisovací rovnicí se už dále nehodnotily žádnou zkouškou. Tablety, které byly lisované metodou síla-dráha, byly využity k hodnocení pevnosti tablet.

#### 3.3.4.1. Příprava tablet hodnocených lisovací rovnicí

Z každého plniva a následně i směsi plniva a kluzné látky bylo vylisováno 20 ks tablet. Lisované tablety byly bez fazet a půlící rýhy. Lisování probíhalo tak, že se navážený materiál (500 mg  $\pm$  0,5 mg) umístil do lisovacího přípravku Adamus HT s matricí o průměru 13 mm. Poté se do matrice opatrně zasunul horní lisovací trn a po lehkém sklepnutí se lisovací přípravek umístil mezi čelisti trhacího lisu Zwick/Roell T1 FRO 50 s 50kN siloměrnou hlavou a spustil se lisovací proces s následujícím nastavením trhacího lisu (výpis z nastavení programu):

Metoda měření	Absolutní dráha
Okamžik vynulování dráhy	Bez předzatížení
Zatížení zkušebního cyklu	Standardní síla 42 000 N
Odlehčení zkušebního cyklu	Standardní 2 N
Rychlost cyklu	Dráha příčnicku 0,5 mm/s
Definování síly pro zatížení	50 hodnot tj. 2, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 750, 1 000, 1 500, 2 000, 2 500, 3 000, 3 500, 4 000, 4 500, 5 000, 5 500, 6 000, 6 500, 7 000, 7 500, 8 000, 8 500, 9 000, 10 000, 11 000, 12 000, 13 000, 14 000, 15 000, 16 000, 17 000, 18 000, 19 000, 20 000, 22 000, 24 000, 26 000, 28 000, 30 000, 32 000, 34 000, 36 000, 38 000, 40 000 N
Tvar vzorku pro výpočet průřezu	Kruhová tyč
Průměr	13 mm
Zkoušená délka vzorku	13 mm
Vzdálenost čelistí	13 mm
Rychlost nastavení LE	100 mm/min

Po ukončení lisovacího procesu byl lisovací přípravek vyjmut z trhacího lisu, odjistila a vyjmula se zajišťovací část lisovacího přípravku. Poté se vyjmul dolní trn a tlakem na horní trn se vytlačila vylisovaná tableta. Tablety připravené touto metodou se už dále

nehodnotily. Pro lisování další tablety bylo potřeba matici vyčistit, zasunout dolní lisovací trn a zajistit ho zajišťovací částí lisovacího přípravku.

Během lisovacího procesu zaznamenával ovládací program trhacího lisu TestXpert v9.01 objem lisovaného materiálu při padesáti definovaných lisovacích silách. Lisovací síly se poté přepočítaly na lisovací tlaky. Odečtené objemy se přepočítaly na objemové redukce podle následujícího vzorce:

$$\text{objemová redukce} = \frac{V}{V_0} \quad [73]$$

$V$  je objem lisovaného materiálu ( $\text{mm}^3$ ) při daném lisovacím tlaku a  $V_0$  objem lisovaného materiálu při nulovém tlaku ( $\text{mm}^3$ ).

Poté byla závislost objemové redukce na lisovacím tlaku hodnocena za pomoci programu Origin v7.5 funkcí rovnice lisování podle Řehuly:

$$\frac{V}{V_0} = A_1 \cdot e^{-\frac{1}{t_1}p} + A_2 \cdot e^{-\frac{1}{t_2}p} + A_3 \cdot e^{-\frac{1}{t_3}p} + y_0 \quad [74]$$

$V$  je objem lisovaného materiálu [ $\text{mm}^3$ ] při lisovacím tlaku  $p$  [MPa],  $V_0$  je objem lisovaného materiálu při nulovém tlaku [ $\text{mm}^3$ ],  $A_1$  je teoretická maximální objemová redukce způsobená přeskupováním částic [bezr.],  $A_2$  je teoretická maximální objemová redukce způsobená elastickými deformacemi částic [bezr.],  $A_3$  je teoretická maximální objemová redukce způsobená plastickými deformacemi částic [bezr.],  $-\frac{1}{t_i}$  je směrnice příslušných dějů [ $\text{MPa}^{-1}$ ], resp.  $t_i$  je parametr popisující rychlost příslušných dějů lisovacích procesů [MPa] a  $y_0$  je teoretická maximální objemová redukce při nekonečně vysokém tlaku [bezr.].

Objemové redukce byly přepočítány tak, aby byl jejich součet roven jedné podle vzorce:

$$a_i = \frac{A_i}{\sum_{i=1}^3 A_i} \quad [75]$$

$a_i$  je relativní teoretická maximální objemová redukce příslušné fáze lisovacího procesu

[bezr.],  $A_i$  teoretická maximální objemová redukce příslušné fáze lisovacího procesu [bezr.].

Z těchto základních parametrů lisovací rovnice byly vypočítány energetické parametry podle rovnice:

$$E_i = V_0 \cdot a_i \cdot t_i \quad [76]$$

$E_i$  je energie jednotlivého lisovacího procesu [J],  $V_0$  objem lisovaného materiálu při nulovém lisovacím tlaku [mm<sup>3</sup>],  $a_i$  relativní teoretická maximální objemová redukce příslušného děje lisovacího procesu [bezr.] a  $t_i$  parametr popisující rychlost jednotlivých dějů lisovacích procesů [MPa].

Hodnoty změřených a vypočtených parametrů poté byly dále statisticky hodnoceny a jsou uvedeny v tabulkách č. 4.5 až 4.7.

### 3.3.4.2. Příprava tablet pro hodnocení radiální pevnosti

Z každého plniva a směsi plniva s kluznou látkou bylo vylisováno 20 ks tablet. Lisované tablety byly bez fazet a půlící rýhy. Lisování probíhalo tak, že se navážený materiál (500 mg  $\pm$  0,5 mg) umístil do lisovacího přípravku Adamus HT s matricí o průměru 13 mm. Poté se do matrice opatrně zasunul horní lisovací trn a po lehkém sklepnutí se lisovací přípravek umístil mezi čelisti trhacího lisu Zwick/Roell T1 FRO 50 s 50kN siloměrnou hlavou a spustil se lisovací proces. Lisování tablet probíhalo za následujícího nastavení trhacího lisu (výpis z nastavení programu):

Metoda měření	Diferenční dráha
Okamžik vynulování dráhy	Na předzatížení
Zatížení zkušebního cyklu	Standardní síla 10 000 N
Odlehčení zkušebního cyklu	Standardní 2 N
Rychlost cyklu	Dráha příčnicku 0,5 mm/s
Předzatížení	2 N
Rychlost předzatěžování	0,5 mm/s
Prodleva na předzatížení	Bez prodlevy
Čas na dosažení předzatížení	60 s
Vynulovat sílu na předzatížení	Ano
Tvar vzorku pro výpočet průřezu	Není požadován
Zkoušená délka vzorku	100 mm
Vzdálenost čelistí	13 mm
Rychlost nastavení LE	100 mm/min

Po ukončení lisování byl lisovací přípravek vyjmut z trhacího lisu, odjistil a vyjmul se dolní trn a tlakem na horní trn se vytlačila tableta. Tablety byly po vylisování očíslovány a nejméně 24 hodin skladovány ve skleněných tubičkách. Pro lisování další tablety bylo potřeba matrici vyčistit, zasunout dolní lisovací trn a zajistit ho zajišťovací částí lisovacího přípravku. Pevnost tablet byla měřena až po 24 hodinách po vylisování. Mnozí autoři tvrdí, že během této doby dochází k maximální relaxaci tablet a zvýšení jejich pevnosti v důsledku tvorby dalších vazebných interakcí.<sup>109,231,232</sup>

### 3.3.5. Hodnocení radiální pevnosti tablet

Minimálně 24 hodin po vylisování byly za použití úchylkoměru Mitutoyo zjištěny výšky a průměry 20 ks tablet lisovaných metodou síla-dráha. Poté byly rozdraceny za použití trhacího lisu Zwick/Roell T1 FRO 50 s 2kN siloměrnou hlavou za následujících podmínek (výpis z nastavení programu):

Metoda měření	Absolutní dráha
Zatížení zkušebního cyklu	Standardní síla 2 000 N
Rychlost cyklu	Síla 5 N/s
Předzatížení	2 N
Rychlost předzatěžování	0,01 mm/s
Prodleva na předzatížení	Bez prodlevy
Čas na dosažení předzatížení	60 s
Vynulovat sílu na předzatížení	Ne
Tvar vzorku pro výpočet průřezu	Není požadován
Zkoušená délka vzorku	13,2 mm
Vzdálenost čelistí	13,3 mm
Rychlost nastavení LE	100 mm/min
Pokles síly	10 % $F_{max}$
Prah síly pro vyhodnocení porušení	0,5 % $F_{norm}$
Maximální síla, napětí	2000 N

Drcení tablet probíhalo tak, že se tableta postavila mezi čelisti trhacího lisu tak, aby drtící síla působila radiálně. Po spuštění drtícího procesu se k sobě přibližovaly čelisti lisu a ovládací program zaznamenával závislost drtící síly na dráze drtící čelisti. Ve chvíli kdy tableta praskla, byla ovládacím programem zaznamenána drtící síla tablety. Získané drtící síly byly využity pro výpočet radiální pevnosti tablet.<sup>233</sup> Radiální pevnost byla počítána podle následujícího vzorce:

$$RP = \frac{2 \cdot DS}{\pi \cdot d \cdot h} \quad [77]$$

$RP$  je radiální pevnost [MPa],  $DS$  drtící síla [N],  $d$  průměr tablety [mm] a  $h$  výška tablety [mm].

Výsledky hodnocení radiální pevnosti jsou uvedeny v tabulce č. 4.8.

### 3.3.6. Měření rentgenové difrakce

Rentgenová difrakce byla měřena u tablet lisovaných při hodnocení lisovacího procesu pomocí lisovací rovnice a tablet lisovaných pro hodnocení pevnosti tablet. Difraktogramy těchto tablet byly srovnávány s difraktogramy samotných plniv a drtí tablet připravenou ručním rozetřením za použití třenky a těrky.

K měření byl použit přístroj rentgenový práškový difraktometr X'Pert PRO MPD. Konfigurace a nastavení přístroje bylo následující:

Zářič	CuK $\alpha$ ( $\lambda = 1,542 \text{ \AA}$ , 45 kV, 40 mA)
Rozsah $2\theta$	2 až 40°; 300 s / krok 0,02° $2\theta$
Detektor	X'Celerator

Difraktogramy jednotlivých měření jsou součástí této práce jako obrázky č. 4.10 až 4.12. Na každém z těchto obrázků je vždy pět difraktogramu. Shora dolů jsou to difraktogramy samotného plniva (červená křivka), tablet lisovaných 10 kN (modrá křivka), tablet lisovaných 40 kN (zelená křivka), drtí tablet lisovaných 10 kN (šedá křivka) a drtí tablet lisovaných 40 kN (hnědá křivka).

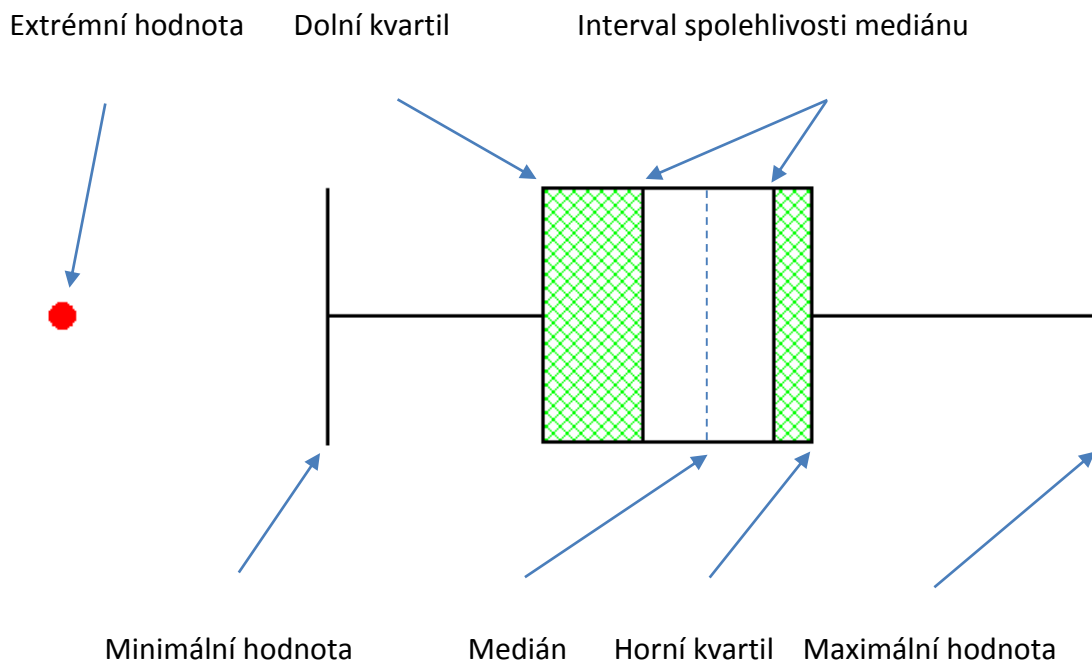
### 3.3.7. Použité statistické metody

K získání základních dat popisujících lisovací proces byl použit řídicí software trhacího lisu TestXpert v9.01 (Zwick GmbH, Německo). Pro zjištění a výpočet parametrů lisovací rovnice byl použit program Origin v7.5 (OriginLab Corporation, Spojené státy americké).

Parametry lisovací rovnice byly poté statisticky hodnoceny v programu QC Expert v3.3 (TriloByte Statistical Software, Česká Republika). Byly zjištěny párové korelace mezi parametry lisovací rovnice, provedena analýza hlavních komponent (Principal Component Analysis, PCA) s následnou analýzou hlavních pěti komponent. Poté následovalo hodnocení hlavních pěti komponent a porovnání hodnot parametrů lisovací rovnice pro samotná plniva a směsi plniv s kluznými látkami vícefaktorovým testem analýzy rozptylu (ANalysis Of Variance, ANOVA) na hladině významnosti  $p = 0,05$  a výsledky byly pro zvýšení přehlednosti vypracovány do krabicových grafů. Krabicový graf zobrazuje minimální



hodnotu, první kvartil, interval spolehlivosti mediánu, medián, třetí kvartil a maximální hodnotu sledovaného parametru. Ukázka krabicového grafu je na obrázku č. 3.15.<sup>234</sup>



Obr. 3.15: Ukázka krabicového grafu

Tyto krabicové grafy jsou součástí protokolů, které vytváří program QC Expert v3.3. Jsou-li sledovány tři faktory, obsahuje tento protokol tři krabicové grafy popisující vliv jednoho z hodnocených faktorů, které jsou dále v textu označovány shora dolů jako grafy A, B a C (např. protokol č. 4.7). Jsou-li sledovány pouze dva faktory, obsahuje protokol dva krabicové grafy (např. protokol č. 4.8). Levý graf je dále v textu označován jako graf A a pravý jako graf B. V pravé dolní části těchto protokolů je slovní i číselné hodnocení významnosti analýzy rozptylu. Slovní hodnocení významnosti je označováno termíny „**Významný**“ a „Nevýznamný“. Pro číselné hodnocení významnosti je možné použít p-hodnoty. Pokud je p-hodnota  $< 0,05$  je analýza statisticky významná. Pokud je p-hodnota  $> 0,05$  je vliv daného faktoru nevýznamný.<sup>235</sup> Pokud je hodnota  $p < 1 \times 10^{-100}$  je programem QC Expert v3.3 označována jako nulová ( $p = 0$ ) a je tak uváděna i dále v textu.

## 4. Výsledky

#### 4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům

$\frac{1}{t_1}$ .....	rychlost objemové redukce způsobené přeskupováním částic [MPa <sup>-1</sup> ]
$\frac{1}{t_2}$ .....	rychlost objemové redukce způsobené elastickými deformacemi částic [MPa <sup>-1</sup> ]
$\frac{1}{t_3}$ .....	rychlost objemové redukce způsobené plastickými deformacemi částic [MPa <sup>-1</sup> ]
$a_1$ .....	relativní teoretická maximální objemová redukce způsobená přeskupováním částic [bezr.]
$a_2$ .....	teoretická maximální objemová redukce způsobená elastickými deformacemi částic [bezr.]
$a_3$ .....	teoretická maximální objemová redukce způsobená plastickými deformacemi částic [bezr.]
ANOVA .....	ANalysis Of Variance, statistická metoda
Avicel .....	mikrokrystalická celulóza Avicel PH-200
$D_{v,0,1}$ .....	hodnota objemové distribuce velikosti částic získané laserovou diffrakcí, dolní decil – 10 % částic je menších než uvedená hodnota [μm]
$D_{v,0,5}$ .....	hodnota objemové distribuce velikosti částic získané laserovou diffrakcí, medián – 50 % částic je menších a 50 % částic je větších než uvedená hodnota [μm]
$D_{v,0,9}$ .....	hodnota objemové distribuce velikosti částic získané laserovou diffrakcí, horní decil – 90 % částic je menších než uvedená hodnota [μm]
E.....	celková energie lisovacího procesu [J]

$E_1$ .....	energie spotřebovaná na přeskupování částic [J]
$E_2$ .....	energie spotřebovaná elastickými deformacemi částic [J]
$E_3$ .....	energie spotřebovaná plastickými deformacemi částic [J]
EMC .....	hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát, Emcompress
Emcompress	hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát
$K_i$ .....	hlavní komponenta metody PCA
LAC .....	laktosa, Lactochem Fine Crystals
Lactochem	laktosa, Lactochem Fine Crystals
MCC .....	mikrokystalická celulóza, Avicel PH-200
PCA .....	Principal Component Analysis, statistická metoda
s .....	směrodatná odchylka
StFuNa.....	stearyl fumarát sodný
StMg.....	stearan hořečnatý
Syl.....	modifikovaný koloidní oxid křemičitý, Syloid 244 FP EU
Syloid.....	modifikovaný koloidní oxid křemičitý, Syloid 244 FP EU
x .....	průměrná hodnota
$y_0$ .....	teoretická maximální objemová redukce při nekonečně vysokém tlaku [bezr.]

## 4.2. Tabulky

Tabulka 4.1: Výsledky měření distribuce velikosti částic plniv

Látka	$D_{v0,1}$ [ $\mu\text{m}$ ]	$D_{v0,5}$ [ $\mu\text{m}$ ]	$D_{v0,9}$ [ $\mu\text{m}$ ]
Avicel	31,88	160,22	250,14
Emcompress	97,06	173,47	254,09
Lactochem	62,31	133,80	233,27
StMg	2,63	9,45	29,82
StFuNa	5,39	17,16	39,52
Syloid	1,87	3,52	7,43

Tabulka 4.2: Obsah vlhkosti, sypné a setřesné hustoty samotných plniv

Plnivo	Obsah vlhkosti [%]		Sypná hustota [g/ml]		Setřesná hustota [g/ml]	
	x	s	x	s	x	s
Avicel	4,69	0,15	0,41	0,08	0,50	0,05
Emcompress	1,01	0,12	0,87	0,04	0,99	0,06
Lactochem	0,84	0,10	0,74	0,06	0,85	0,07

Tabulka 4.3: Sypnost a Hausnerův poměr plniv a jejich směsí s kluznými látkami

Plnivo	Kluzná látka	Koncentrace [%]	Sypnost [g/s]		Hausnerův poměr [bezr.]	
			x	s	x	s
Avicel	bez kl. látky	0,0	6,03	0,64	1,22	0,01
	StMg	0,5	5,96	0,75	1,20	0,01
	StMg	1,0	5,57	0,47	1,19	0,01
	StFuNa	0,5	5,55	0,32	1,22	0,00
	StFuNa	1,0	4,80	0,53	1,22	0,01
	Syl	0,5	6,34	0,30	1,21	0,02
	Syl	1,0	5,98	0,28	1,18	0,01
Emcompress	bez kl. látky	0,0	11,50	0,66	1,14	0,02
	StMg	0,5	12,54	0,92	1,16	0,02
	StMg	1,0	14,23	0,37	1,16	0,01
	StFuNa	0,5	13,73	0,35	1,16	0,02
	StFuNa	1,0	13,29	0,22	1,19	0,01
	Syl	0,5	13,12	2,33	1,16	0,01
	Syl	1,0	13,47	0,37	1,16	0,01
Lactochem	bez kl. látky	0,0	10,14	2,41	1,17	0,01
	StMg	0,5	10,04	0,79	1,09	0,02
	StMg	1,0	9,85	0,65	1,06	0,01
	StFuNa	0,5	11,40	1,96	1,16	0,01
	StFuNa	1,0	9,05	1,05	1,12	0,01
	Syl	0,5	11,11	1,89	1,12	0,00
	Syl	1,0	9,73	3,13	1,11	0,02

Tabulka 4.4: Výsledky měření specifického povrchu použitých plniv a kluzných látek

Látka	Specifický povrch [m <sup>2</sup> /g]
Avicel	1,506
Emcompress	2,428
Lactochem	0,436
Stearan hořečnatý	19,398
Stearyl fumarát sodný	1,629
Syloid	274,486



Tabulka 4.5: Vliv typu plniva a typu a koncentrace kluzné látky na parametry  $a_1$  až  $a_3$

Plnivo	Kluzná látka	$a_1$ [bezr.]			$a_2$ [bezr.]			$a_3$ [bezr.]		
		x	s	p	x	s	p	x	s	p
Avicel	bez	0,1725	0,0030		0,4529	0,0019		0,3746	0,0026	
	0,5 % StFuNa	0,1671	0,0047	0,0002	0,4557	0,0032	0,0024	0,3772	0,0035	0,0138
	1 % StFuNa	0,1661	0,0028	0,0000	0,4568	0,0013	0,0000	0,3771	0,0022	0,0030
	0,5 % StMg	0,1585	0,0033	0,0000	0,4539	0,0023	0,1570	0,3876	0,0019	0,0000
	1 % StMg	0,1553	0,0052	0,0000	0,4506	0,0027	0,0044	0,3940	0,0039	0,0000
	0,5 % Syl	0,1712	0,0060	0,4144	0,4529	0,0039	0,9870	0,3759	0,0041	0,2583
	1 % Syl	0,1633	0,0105	0,0007	0,4461	0,0058	0,0000	0,3906	0,0066	0,0000
Emcompress	bez	0,1815	0,0087		0,2619	0,0038		0,5565	0,0114	
	0,5 % StFuNa	0,1839	0,0086	0,4038	0,2678	0,0047	0,0002	0,5483	0,0124	0,0406
	1 % StFuNa	0,1844	0,0064	0,2446	0,2581	0,0037	0,0035	0,5574	0,0092	0,7934
	0,5 % StMg	0,1736	0,0056	0,0018	0,2621	0,0045	0,9064	0,5643	0,0090	0,0249
	1 % StMg	0,1675	0,0049	0,0000	0,2569	0,0047	0,0009	0,5756	0,0090	0,0000
	0,5 % Syl	0,1792	0,0081	0,3881	0,2697	0,0038	0,0000	0,5512	0,0107	0,1417
	1 % Syl	0,1729	0,0115	0,0127	0,2638	0,0056	0,2414	0,5633	0,0154	0,1301
Lactochem	bez	0,1071	0,0149		0,2423	0,0077		0,6506	0,0191	
	0,5 % StFuNa	0,1043	0,0109	0,5120	0,2538	0,0029	0,0000	0,6419	0,0124	0,1033
	1 % StFuNa	0,1191	0,0078	0,0037	0,2542	0,0018	0,0000	0,6268	0,0080	0,0000
	0,5 % StMg	0,0829	0,0049	0,0000	0,2466	0,0049	0,0450	0,6704	0,0091	0,0002
	1 % StMg	0,0839	0,0054	0,0000	0,2454	0,0041	0,1324	0,6707	0,0087	0,0002
	0,5 % Syl	0,1202	0,0123	0,0054	0,2490	0,0070	0,0081	0,6308	0,0117	0,0005
	1 % Syl	0,1333	0,0097	0,0000	0,2431	0,0038	0,6871	0,6236	0,0093	0,0000

Tabulka 4.6: Vliv typu plniva a typu a koncentrace kluzné látky na parametry  $\frac{1}{t_1}$  až  $\frac{1}{t_3}$

Plnivo	Kluzná látka	$\frac{1}{t_1}$ [MPa <sup>-1</sup> ]			$\frac{1}{t_2}$ [MPa <sup>-1</sup> ]			$\frac{1}{t_3}$ [MPa <sup>-1</sup> ]		
		x	s	p	x	s	p	x	s	p
Avicel	bez	1,4998	0,0538		0,0916	0,0012		0,0075	0,0001	
	0,5 % StFuNa	1,4748	0,0981	0,3366	0,0896	0,0017	0,0003	0,0073	0,0001	0,0000
	1 % StFuNa	1,4379	0,0398	0,0003	0,0892	0,0013	0,0000	0,0072	0,0001	0,0000
	0,5 % StMg	1,6448	0,0799	0,0000	0,0865	0,0015	0,0000	0,0071	0,0001	0,0000
	1 % StMg	1,7105	0,0705	0,0000	0,0832	0,0019	0,0000	0,0069	0,0001	0,0000
	0,5 % Syl	1,7376	0,0879	0,0000	0,0921	0,0021	0,3231	0,0074	0,0001	0,0313
	1 % Syl	1,5709	0,1282	0,0316	0,0881	0,0021	0,0000	0,0071	0,0002	0,0000
Emcompress	bez	1,4938	0,1867		0,1128	0,0053		0,0033	0,0001	
	0,5 % StFuNa	1,5793	0,2054	0,1873	0,1161	0,0056	0,0675	0,0034	0,0001	0,1047
	1 % StFuNa	1,5711	0,1645	0,1836	0,1142	0,0043	0,3733	0,0034	0,0001	0,1468
	0,5 % StMg	1,4301	0,1064	0,2045	0,1107	0,0032	0,1485	0,0033	0,0001	0,3338
	1 % StMg	1,3400	0,1035	0,0033	0,1083	0,0033	0,0038	0,0032	0,0001	0,0011
	0,5 % Syl	1,4933	0,1736	0,9942	0,1138	0,0042	0,4912	0,0034	0,0001	0,1656
	1 % Syl	1,3801	0,1993	0,0776	0,1105	0,0069	0,2678	0,0033	0,0001	0,1540
Lactochem	bez	1,4305	0,4762		0,0824	0,0063		0,0034	0,0002	
	0,5 % StFuNa	1,7175	0,3707	0,0450	0,0855	0,0043	0,0793	0,0037	0,0001	0,0000
	1 % StFuNa	2,2089	0,2153	0,0000	0,0916	0,0020	0,0000	0,0039	0,0001	0,0000
	0,5 % StMg	1,4658	0,3089	0,7879	0,0805	0,0049	0,3216	0,0036	0,0001	0,0220
	1 % StMg	1,4920	0,3094	0,6399	0,0817	0,0036	0,6590	0,0035	0,0001	0,0691
	0,5 % Syl	2,1016	0,1879	0,0000	0,0930	0,0042	0,0000	0,0038	0,0002	0,0000
	1 % Syl	2,1626	0,2197	0,0000	0,0923	0,0032	0,0000	0,0038	0,0002	0,0000

Tabulka 4.7: Vliv typu plniva a typu a koncentrace kluzné látky na parametry E a E<sub>1</sub> až E<sub>3</sub>

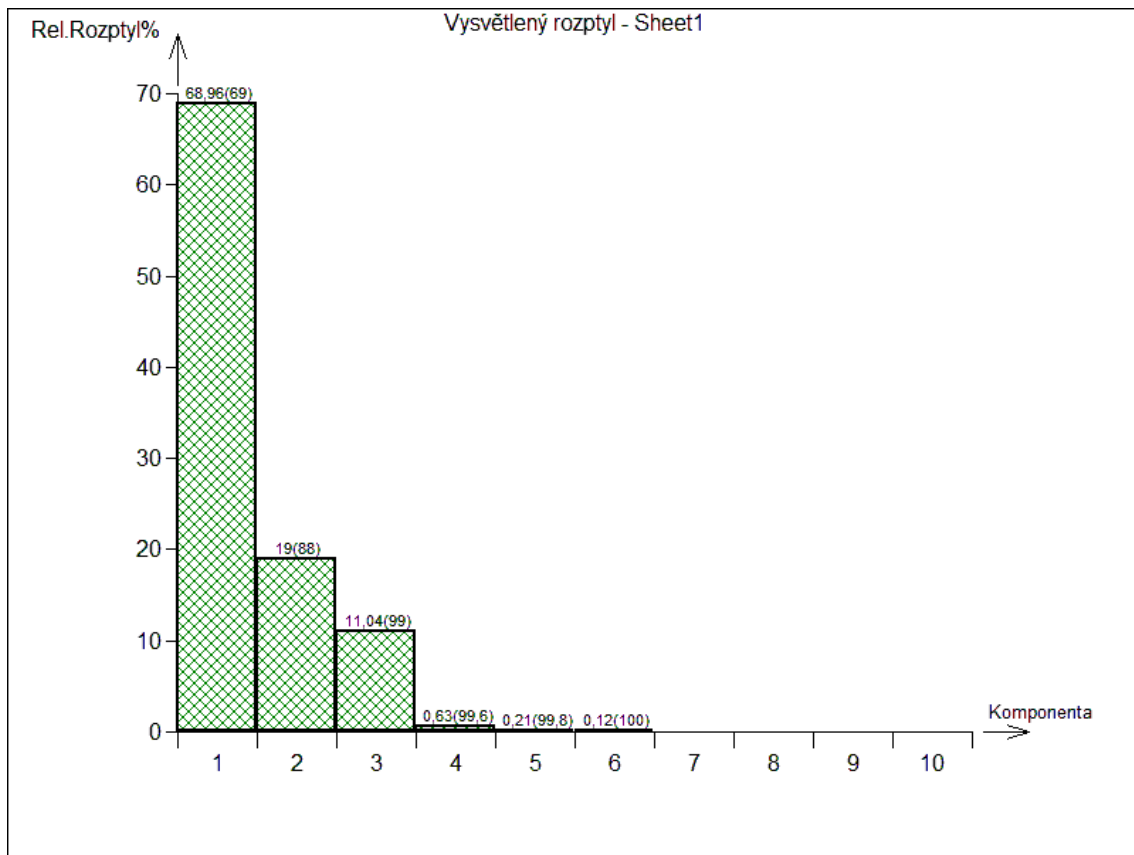
Plnivo	Kluzná látka	E [J]			E <sub>1</sub> [J]			E <sub>2</sub> [J]			E <sub>3</sub> [J]		
		x	s	p	x	s	p	x	s	p	x	s	p
Avicel	bez	64,8837	0,4568		0,1353	0,0053		5,8157	0,0502		58,9327	0,4238	
	0,5 % StFuNa	65,0174	0,7725	0,5200	0,1298	0,0084	0,0199	5,8063	0,0720	0,6447	59,0813	0,7308	0,4480
	1 % StFuNa	64,9243	0,5038	0,7961	0,1308	0,0042	0,0058	5,7951	0,0640	0,2779	58,9984	0,4602	0,6499
	0,5 % StMg	66,4693	0,7335	0,0000	0,1072	0,0035	0,0000	5,8277	0,0880	0,6086	60,5344	0,6819	0,0000
	1 % StMg	67,0995	1,0069	0,0000	0,0978	0,0043	0,0000	5,8235	0,0887	0,7409	61,1782	0,9557	0,0000
	0,5 % Syl	64,7798	1,0861	0,7027	0,1144	0,0049	0,0000	5,7031	0,0981	0,0001	58,9622	1,0593	0,9108
	1 % Syl	68,2563	1,1624	0,0000	0,1181	0,0073	0,0000	5,7420	0,1896	0,1095	62,3963	1,0388	0,0000
Emcompress	bez	102,1233	3,4992		0,0740	0,0050		1,4037	0,0356		100,6457	3,4830	
	0,5 % StFuNa	99,1237	3,6313	0,0134	0,0713	0,0060	0,1363	1,3972	0,0301	0,5520	97,6552	3,6078	0,0132
	1 % StFuNa	99,3005	2,3528	0,0059	0,0703	0,0044	0,0197	1,3449	0,0313	0,0000	97,8853	2,3456	0,0068
	0,5 % StMg	102,5209	2,7074	0,6975	0,0721	0,0031	0,1589	1,4029	0,0334	0,9455	101,0459	2,7238	0,9654
	1 % StMg	104,6143	2,8959	0,0219	0,0725	0,0041	0,3209	1,3709	0,0370	0,0084	103,1708	2,9122	0,0202
	0,5 % Syl	99,4071	2,9657	0,0138	0,0731	0,0051	0,5789	1,4327	0,0330	0,0130	97,9013	2,9561	0,0126
	1 % Syl	103,0906	4,3155	0,4526	0,0749	0,0057	0,5882	1,4150	0,0665	0,5173	101,6007	4,3183	0,4577
Lactochem	bez	124,4274	9,0016		0,0516	0,0109		1,9017	0,1006		122,4741	8,9699	
	0,5 % StFuNa	112,9146	3,9447	0,0000	0,0404	0,0057	0,0003	1,9216	0,0598	0,4634	110,9526	3,8914	0,0000
	1 % StFuNa	106,6891	2,0268	0,0000	0,0354	0,0014	0,0000	1,8138	0,0360	0,0010	104,8399	2,0193	0,0000
	0,5 % StMg	116,3449	4,2221	0,0011	0,0363	0,0091	0,0000	1,8726	0,0829	0,3359	114,4361	4,1416	0,0011
	1 % StMg	116,0896	3,3988	0,0005	0,0351	0,0061	0,0000	1,8146	0,0482	0,0016	114,2398	3,3606	0,0006
	0,5 % Syl	113,4531	4,6638	0,0000	0,0379	0,0026	0,0000	1,7784	0,1074	0,0008	111,6368	4,6160	0,0000
	1 % Syl	112,8776	4,2481	0,0000	0,0417	0,0027	0,0005	1,7757	0,0619	0,0000	111,0602	4,2061	0,0000

Tabulka 4.8: Radiální pevnost tablet

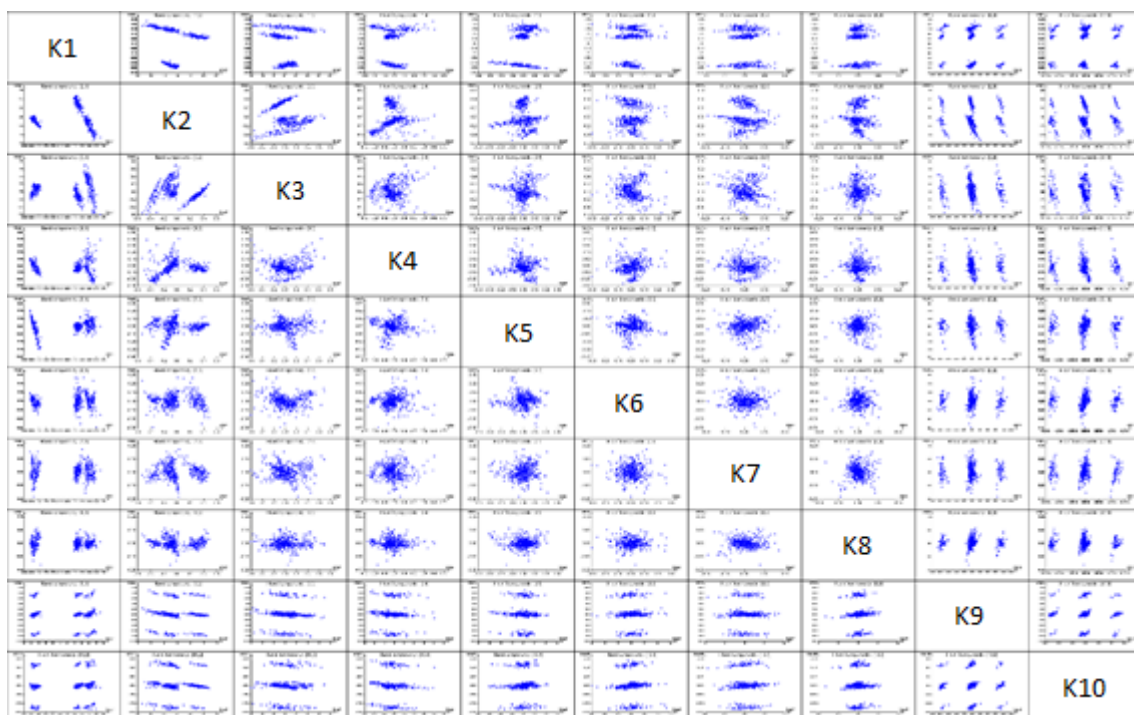
Plnivo	Kluzná látka	Koncentrace [%]	Radiální pevnost [MPa]	
			x	s
Avicel	bez kl. látky	0,0	3,24	0,07
	StMg	0,5	2,76	0,06
	StMg	1,0	2,20	0,03
	StFuNa	0,5	3,21	0,12
	StFuNa	1,0	3,09	0,05
	Syl	0,5	3,53	0,20
	Syl	1,0	3,31	0,09
Emcompress	bez kl. látky	0,0	0,71	0,08
	StMg	0,5	0,65	0,06
	StMg	1,0	0,63	0,07
	StFuNa	0,5	0,64	0,06
	StFuNa	1,0	0,63	0,05
	Syl	0,5	0,61	0,08
	Syl	1,0	0,57	0,08
Lactochem	bez kl. látky	0,0	0,39	0,04
	StMg	0,5	0,31	0,06
	StMg	1,0	0,29	0,04
	StFuNa	0,5	0,37	0,04
	StFuNa	1,0	0,36	0,06
	Syl	0,5	0,35	0,06
	Syl	1,0	0,34	0,06

### 4.3. Grafy

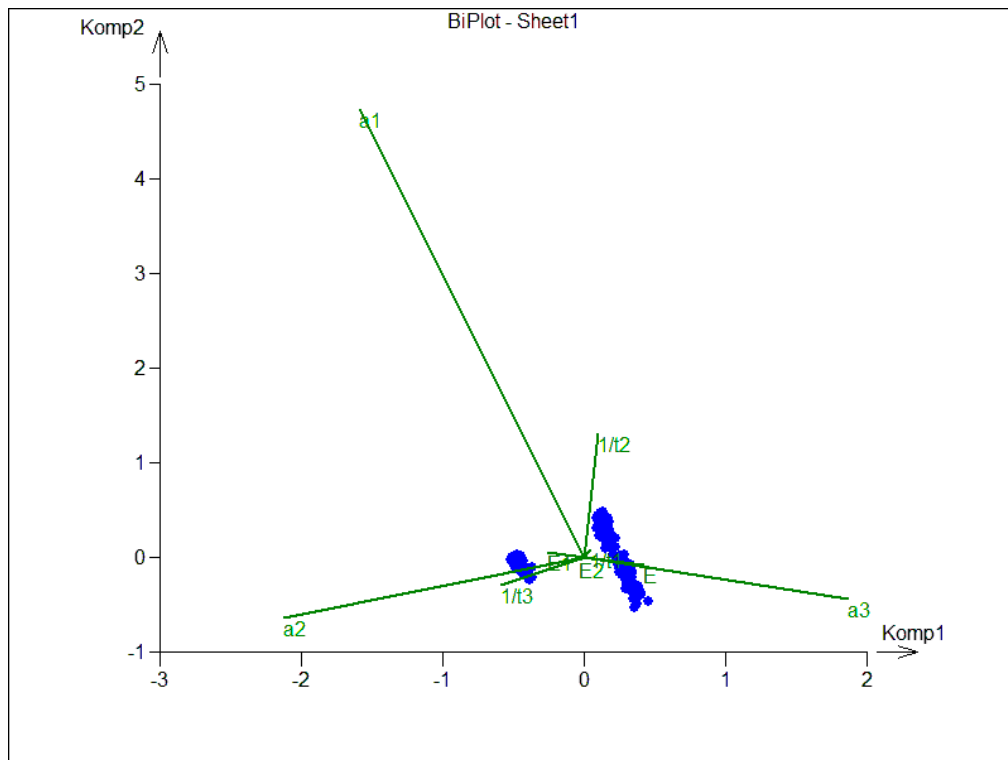
Graf 4.1: Grafické znázornění vysvětleného rozptylu PCA



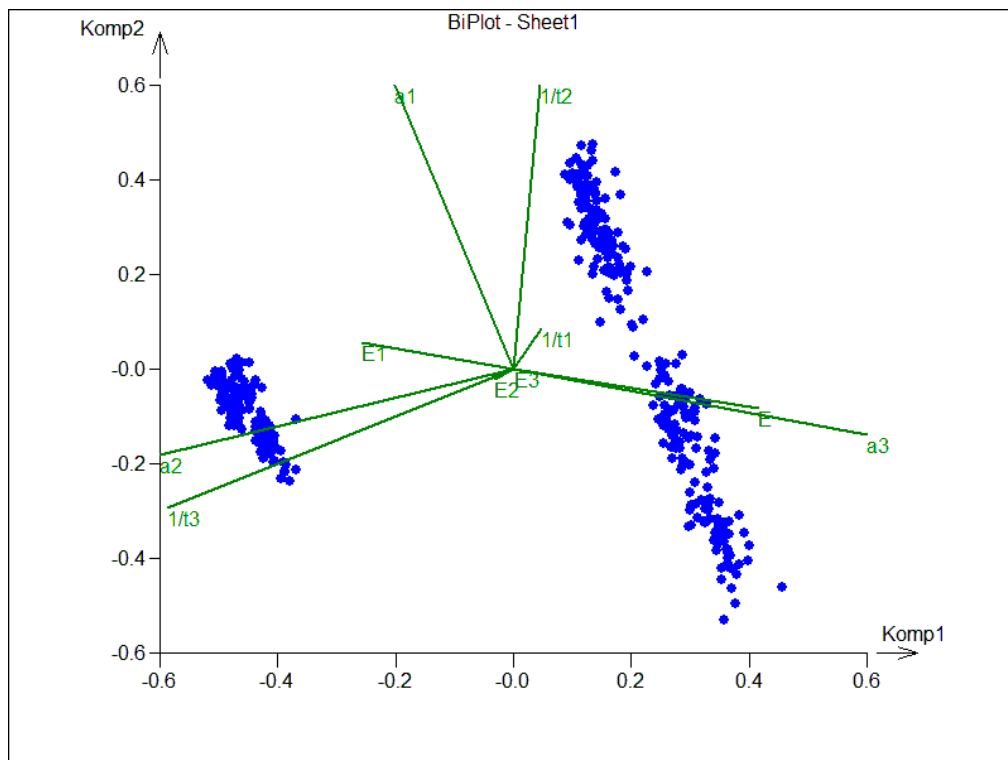
Graf 4.2: Celková komponentní korelační struktura PCA



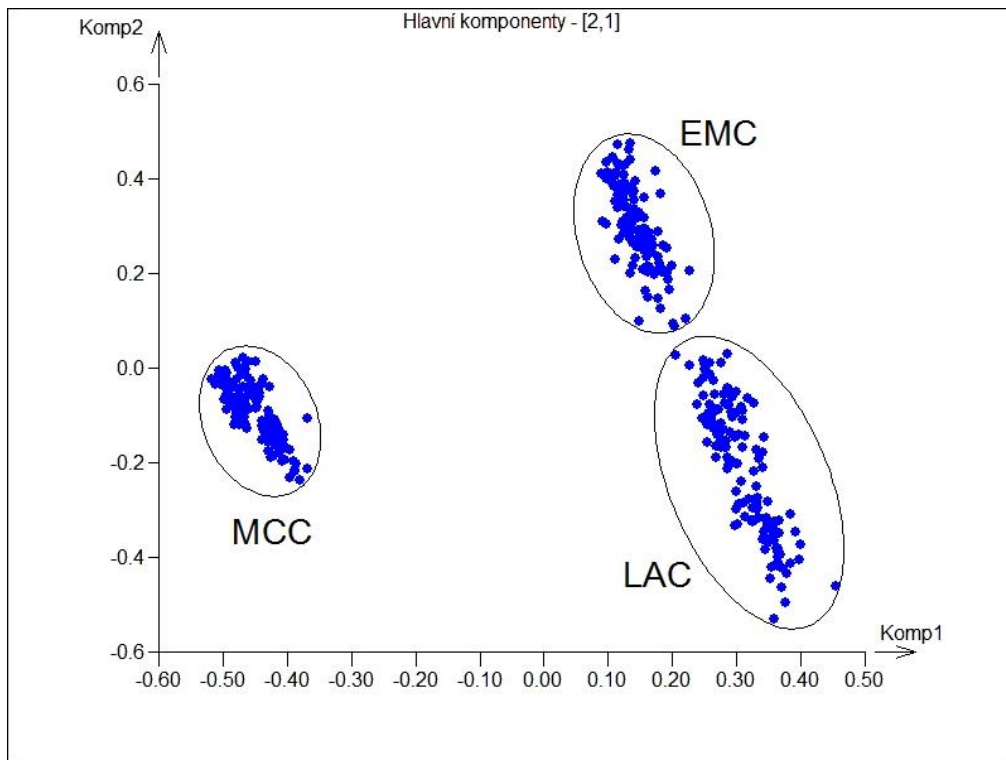
Graf 4.3: Dvojný graf prvních dvou hlavních komponent



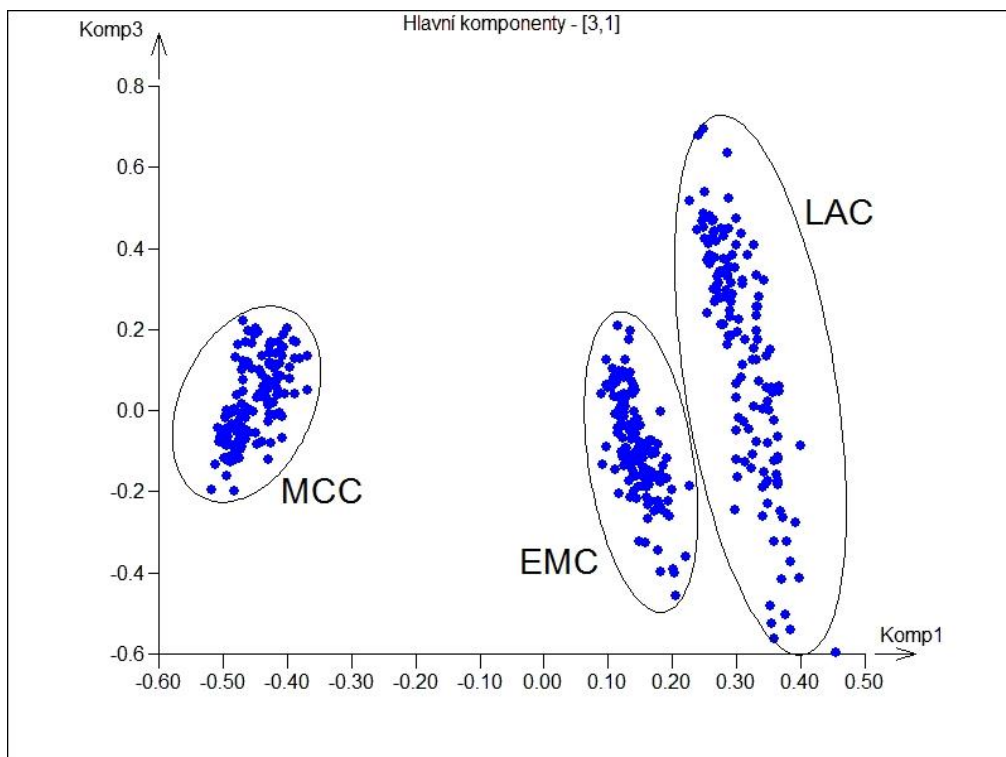
Graf 4.4: Dvojný graf prvních dvou komponent (zvětšený)



Graf 4.5: Projekce parametrů do 1. a 2. komponenty

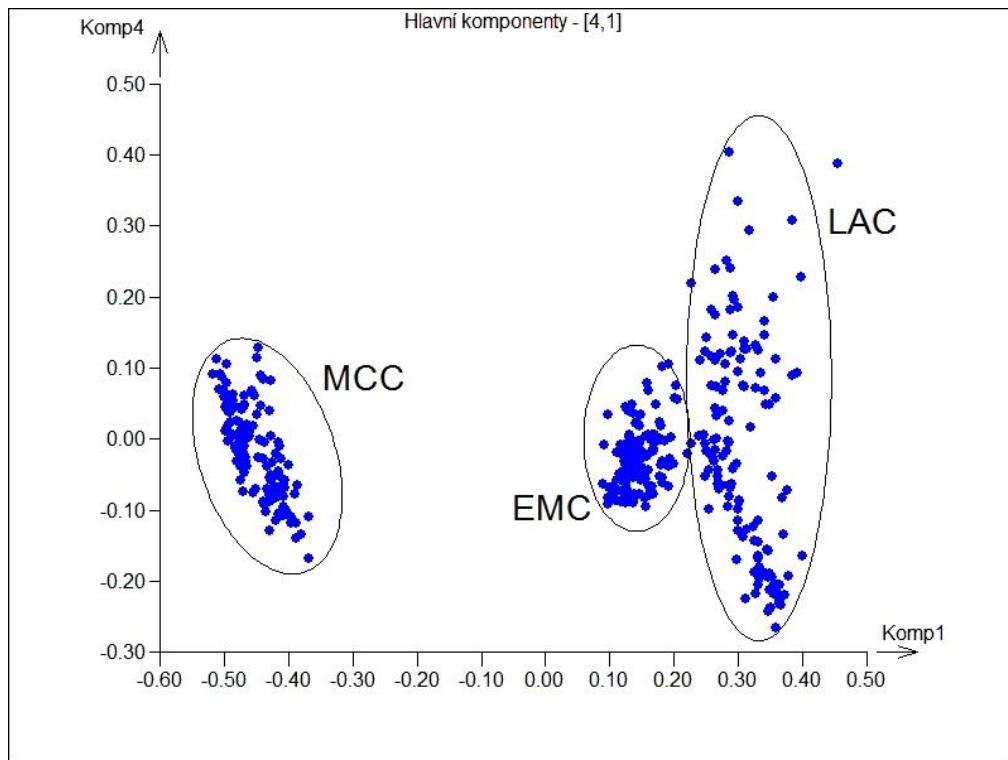


Graf 4.6: Projekce parametrů do 1. a 3. komponenty

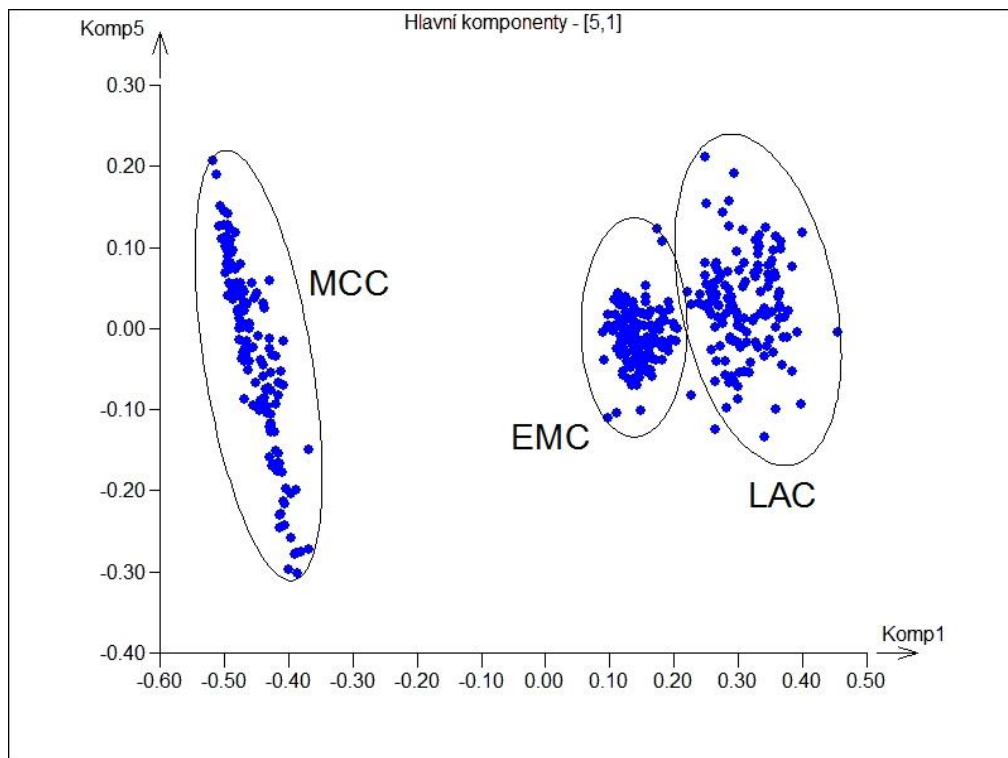




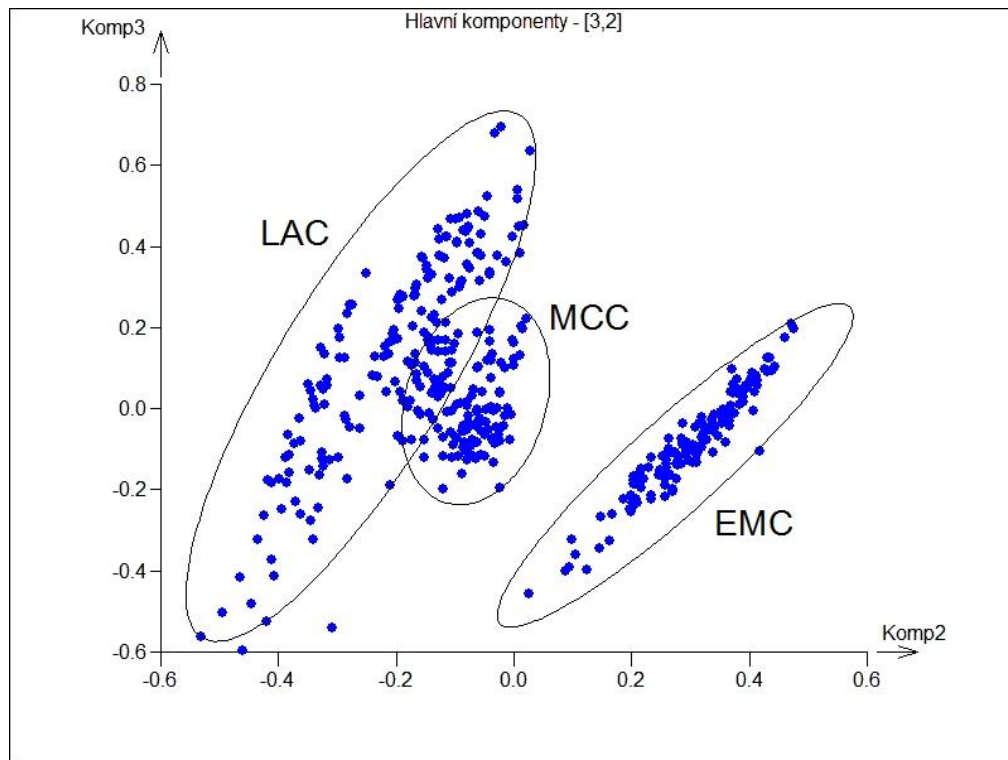
Graf 4.7: Projekce parametrů do 1. a 4. komponenty



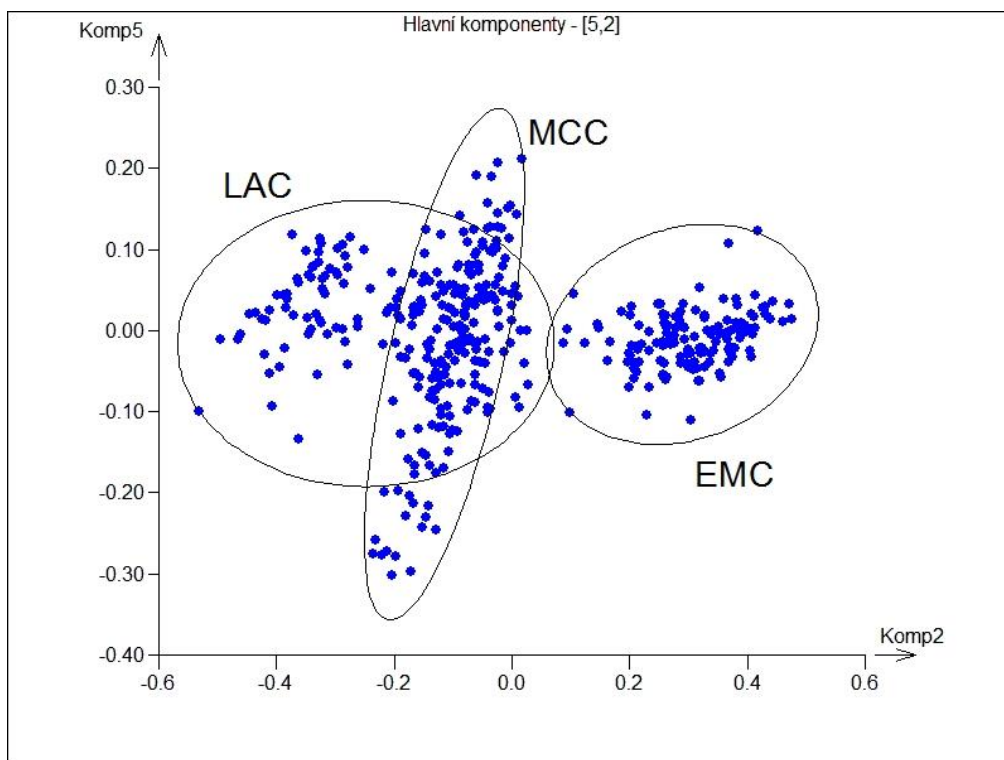
Graf 4.8: Projekce parametrů do 1. a 5. komponenty



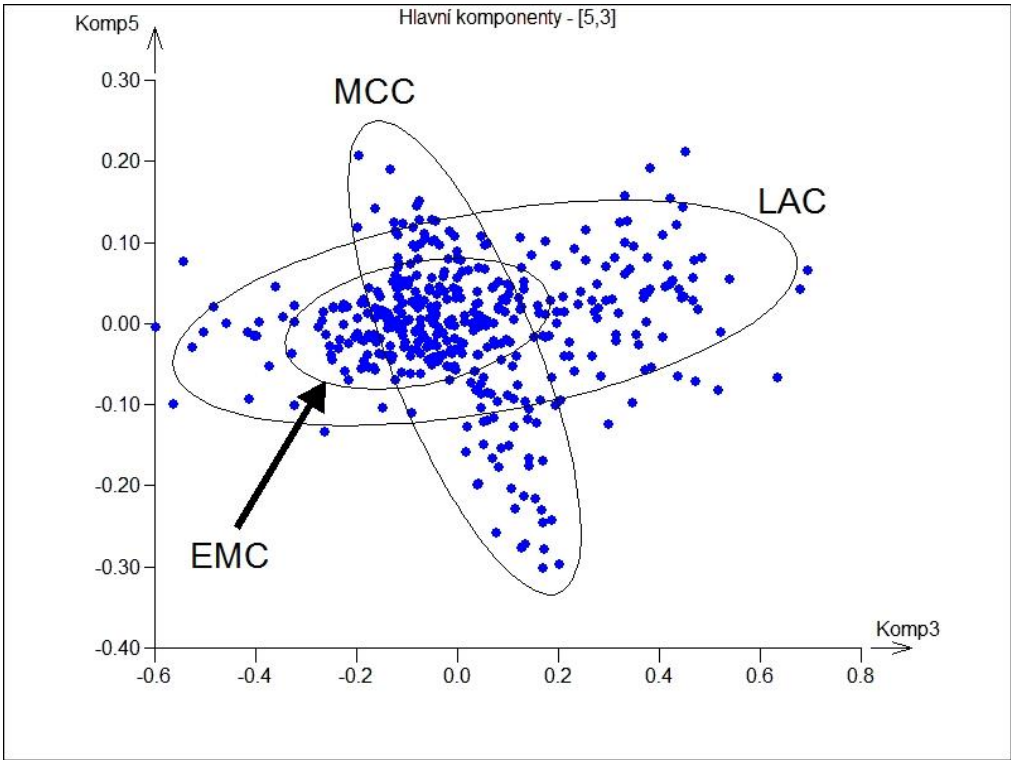
Graf 4.9: Projekce parametrů do 2. a 3. komponenty



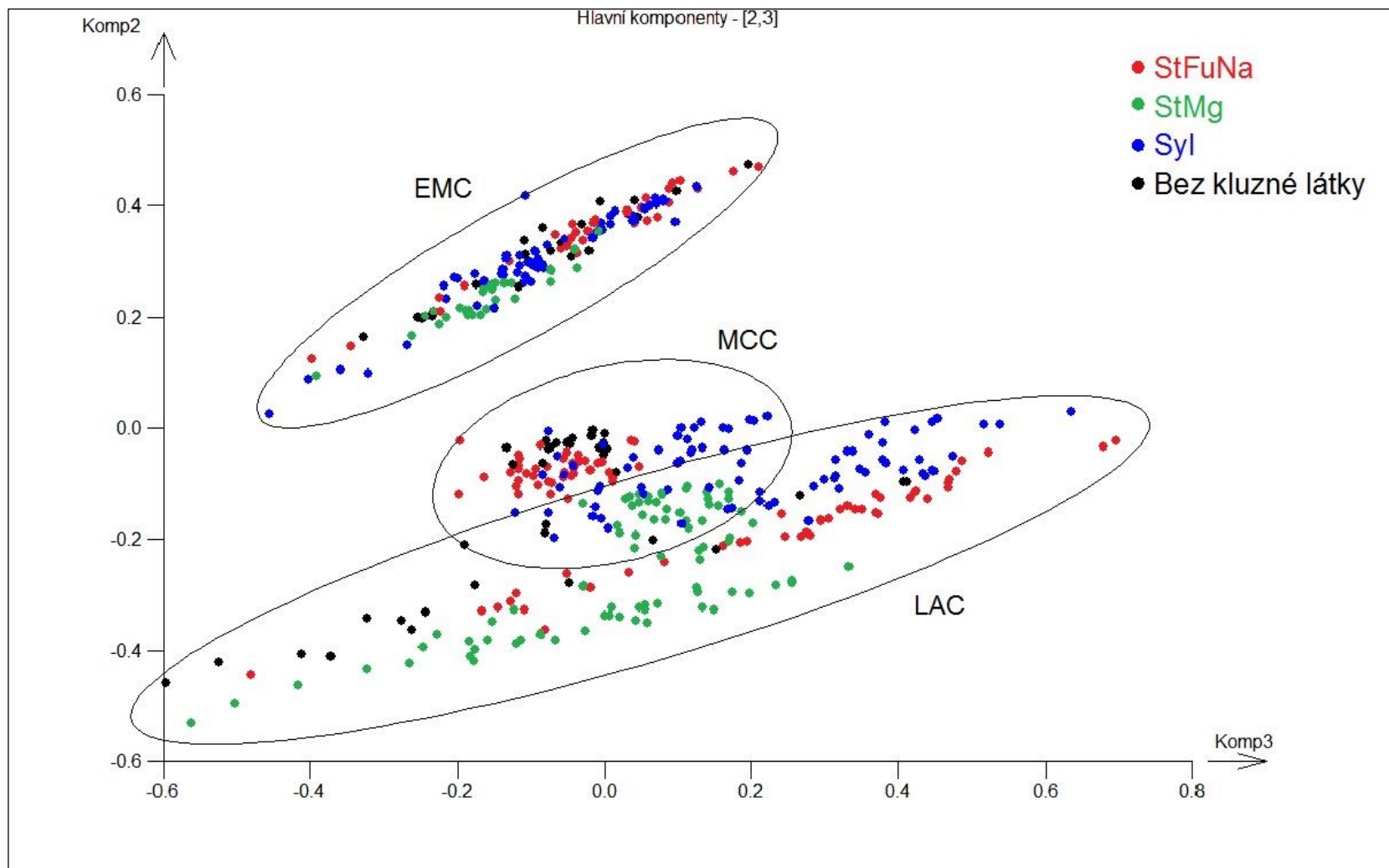
Graf 4.10: Projekce parametrů do 2. a 5. komponenty



Graf 4.11: Projekce parametrů do 3. a 5. komponenty



Graf 4.12: Projekce parametrů do 2. a 3. komponenty s barevně rozlišenými hodnotami pro jednotlivé kluzné látky



## 4.4. Protokoly

# Protokol 4.1: Záznam měření specifického povrchu u mikrokrystické celulosy Avicel PH-200

Quantachrome NovaWin - Data Acquisition and Reduction  
for NOVA Instruments  
©1994-2010, Quantachrome Instruments  
version 11.0

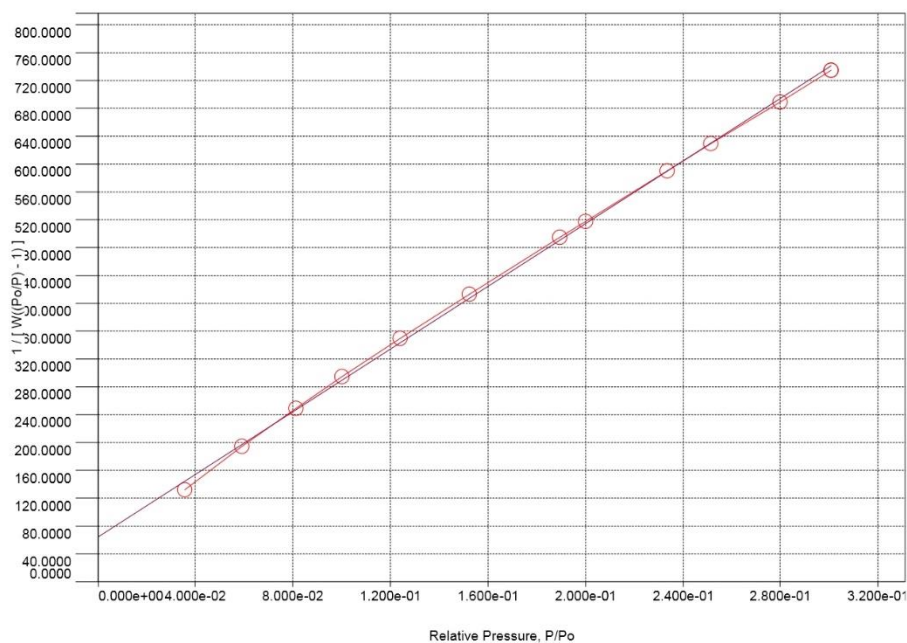
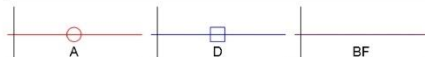


\*\*\* This report was generated by a fully audited system \*\*\*

<b>Analysis</b>		<b>Report</b>	
Operator: Tomáš Chvojka	Date: 2014/11/18	Operator: Tomáš Chvojka	Date: 11/19/2014
Sample ID: Avicel PH-200	Filename:	C:\QCdata\data povrch\lstn_B_20141118_1_Avicel PH-200.qps	
Sample Desc: Avicel PH-200	Comment:		
Sample weight: 2.21072 g	Sample Volume: 1.38742 cc		
Outgas Time: 2.0 hrs	Outgas Temp: 40.0 C		
Analysis gas: Nitrogen	Bath Temp: 77.3 K		
Press. Tolerance: 0.050/0.050 (ads/des)	Equil time: 100/100 sec (ads/des)	Equil timeout: 300/300 sec (ads/des)	
Analysis Time: 82.9 min	End of run: 2014/11/18 17:33:32	Instrument: Nova Station B	
Cell ID: 6		F/W version: 0.00	

## Multi-Point BET Plot

Data Reduction Parameters			
Adsorbate	Nitrogen	Temperature	77.350K
	Molec. Wt.: 28.013 g	Cross Section:	16.200 L <sub>v</sub>
		Liquid Density:	0.808 g/cc



BET summary	
Slope =	2246.640
Intercept =	6.510e+01
Correlation coefficient, r =	0.999601
C constant =	35.508
Surface Area =	1.506 m <sup>2</sup> /g

# Protokol 4.2: Záznam měření specifického povrchu u laktosy Lactochem Fine Crystals

Quantachrome NovaWin - Data Acquisition and Reduction  
for NOVA instruments  
©1994-2010, Quantachrome Instruments  
version 11.0

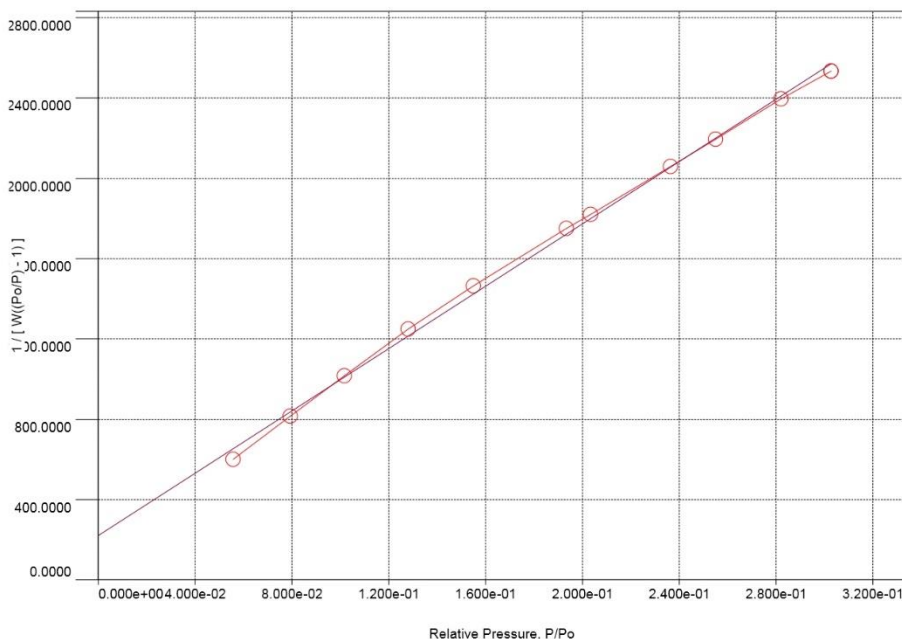
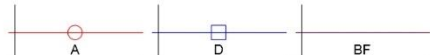


\*\*\* This report was generated by a fully audited system \*\*\*

<b>Analysis</b>		<b>Report</b>	
Operator: Tomáš Chvojka	Date: 2014/11/18	Operator: Tomáš Chvojka	Date: 11/19/2014
Sample ID: Laktosa	Filename: C:\QCdata\data povrch\sttn_A_20141118_1_Laktosa.qps	Comment:	
Sample Desc: Laktosa	Sample Volume: 3.106 cc	Outgas Temp: 40.0 C	
Sample weight: 4.83648 g	Bath Temp: 77.3 K	Equil time: 100/100 sec (ads/des)	Equil timeout: 300/300 sec (ads/des)
Outgas Time: 2.0 hrs	End of run: 2014/11/18 17:31:29	Instrument: Nova Station A	
Analysis gas: Nitrogen		FW version: 0.00	
Press. Tolerance: 0.050/0.050 (ads/des)			
Analysis Time: 80.9 min			
Cell ID: 5			

## Multi-Point BET Plot

Data Reduction Parameters			
Adsorbate	Nitrogen	Temperature	77.350k
	Molec. Wt.: 28.013 g	Cross Section:	16.200 L <sub>v</sub>
		Liquid Density:	0.808 g/cc



BET summary	
Slope =	7763.027
Intercept =	2.215e+02
Correlation coefficient, r =	0.998925
C constant =	36.048
Surface Area =	0.436 m <sup>2</sup> /g

# Protokol 4.3: Záznam měření specifického povrchu hydrogenfosforečnanu vápenatého Emcompress

Quantachrome NovaWin - Data Acquisition and Reduction  
for NOVA Instruments  
©1994-2010, Quantachrome Instruments  
version 11.0

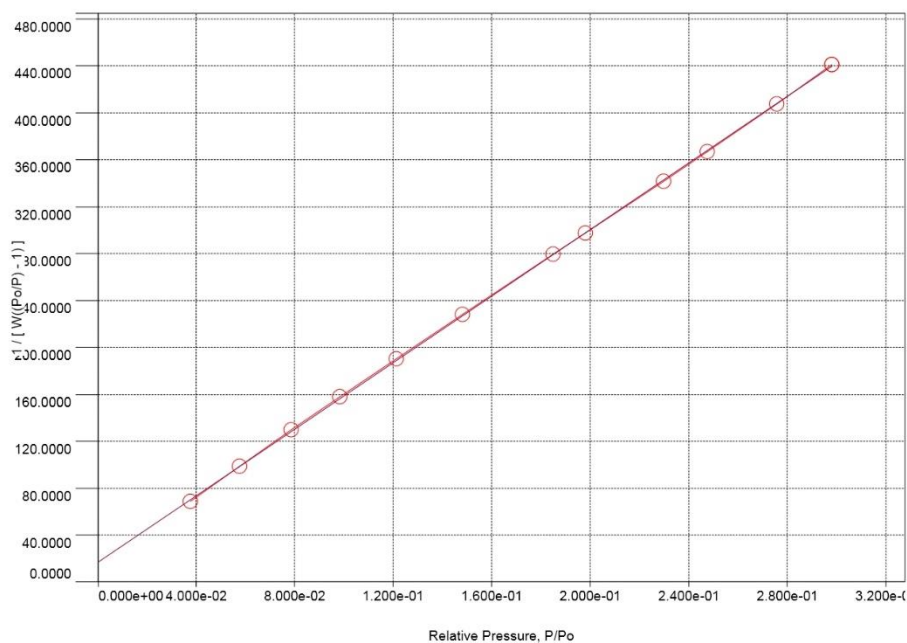
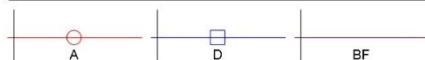


\*\*\* This report was generated by a fully audited system \*\*\*

<b>Analysis</b>		<b>Report</b>	
Operator: Tomáš Chvojka	Date: 2014/11/19	Operator: Tomáš Chvojka	Date: 11/20/2014
Sample ID: Emcompress	Filename: C:\QC\data\data povrchy\sttn_A_20141119_1_Emcompress.qps		
Sample Desc: Emcompress	Comment:		
Sample weight: 4.25882 g	Sample Volume: 1.54469 cc		
Outgas Time: 2.0 hrs	Outgas Temp: 40.0 C		
Analysis gas: Nitrogen	Bath Temp: 77.3 K		
Press. Tolerance: 0.050/0.050 (ads/des)	Equil time: 100/100 sec (ads/des)	Equil timeout: 300/300 sec (ads/des)	
Analysis Time: 153.8 min	End of run: 2014/11/19 15:14:26	Instrument: Nova Station A	
Cell ID: 1		F/W version: 0.00	

## Multi-Point BET Plot

Data Reduction Parameters			
Adsorbate	Nitrogen	Temperature	77.350K
	Molec. Wt.: 28.013 g	Cross Section:	16.200 L <sub>v</sub>
		Liquid Density:	0.808 g/cc



BET summary	
Slope =	1416.752
Intercept =	1.741e+01
Correlation coefficient, r =	0.999951
C constant =	82.382
Surface Area =	2.428 m <sup>2</sup> /g



# Protokol 4.4: Záznam měření specifického povrchu u stearanu hořečnatého

Quantachrome NovaWin - Data Acquisition and Reduction  
for NOVA instruments  
©1994-2010, Quantachrome Instruments  
version 11.0

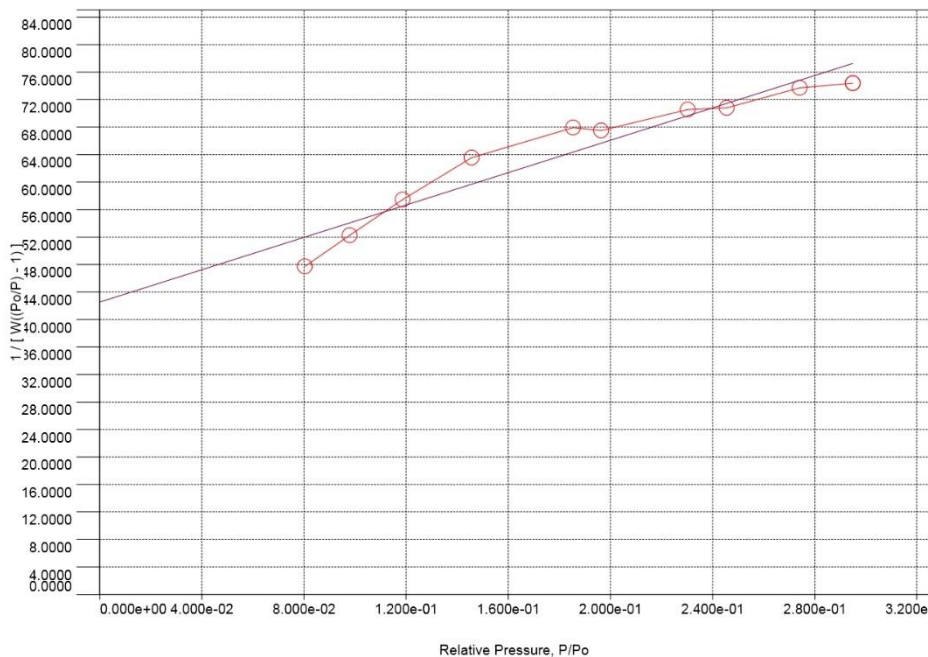
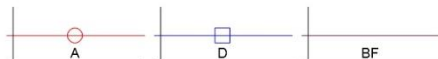


\*\*\* This report was generated by a fully audited system \*\*\*

<b>Analysis</b>		<b>Report</b>	
Operator: Tomáš Chvojka	Date: 2014/11/19	Operator: Tomáš Chvojka	Date: 11/20/2014
Sample ID: Stearan hořečn	Filename: C:\QCdata\data povrch\sttn_B_20141119_1_ Stearan hořečnatý.qps	Comment:	
Sample Desc: Stearan hořečnatý	Sample Volume: 1.52886 cc	Equil time: 100/100 sec (ads/des)	Equil timeout: 300/300 sec (ads/des)
Sample weight: 1.66456 g	Outgas Temp: 40.0 C	End of run: 2014/11/19 15:23:47	Instrument: Nova Station B
Outgas Time: 2.0 hrs	Bath Temp: 77.3 K		F/W version: 0.00
Analysis gas: Nitrogen			
Press. Tolerance: 0.050/0.050 (ads/des)			
Analysis Time: 163.1 min			
Cell ID: 2			

## Multi-Point BET Plot

Data Reduction Parameters			
Adsorbate	Nitrogen	Temperature	77.350K
	Molec. Wt.: 28.013 g	Cross Section:	16.200 L <sub>v</sub>
		Liquid Density:	0.808 g/cc



BET summary	
Slope =	117.676
Intercept =	4.262e+01
Correlation coefficient, r =	0.956844
C constant =	3.761
Surface Area =	21.725 m <sup>2</sup> /g

# Protokol 4.5: Záznam měření specifického povrchu u stearylformarátu sodného

Quantachrome NovaWin - Data Acquisition and Reduction  
for NOVA Instruments  
©1994-2010, Quantachrome Instruments  
version 11.0

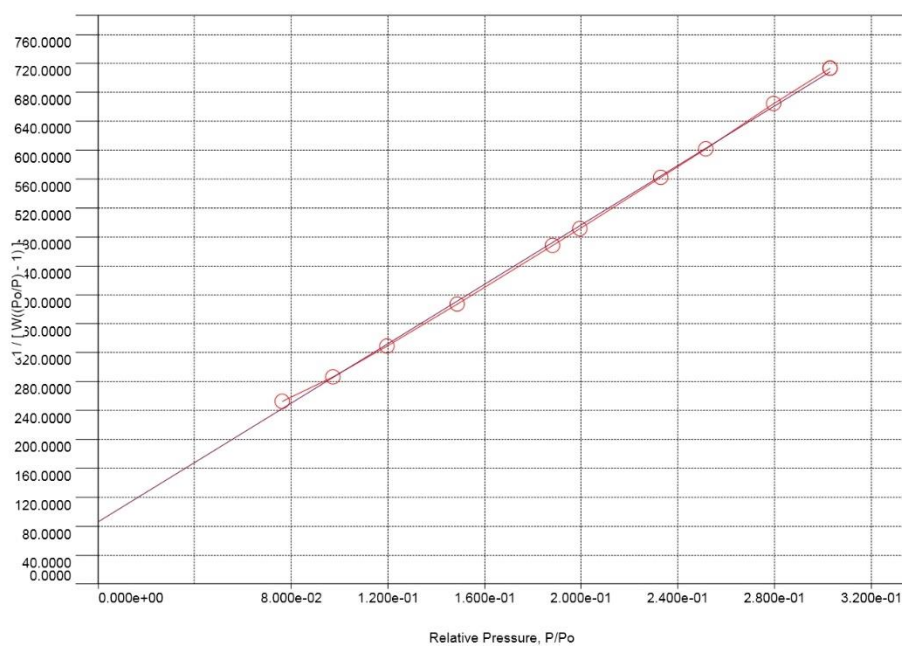
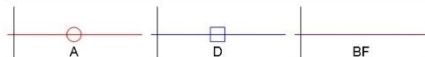


\*\*\* This report was generated by a fully audited system \*\*\*

<b>Analysis</b>		<b>Report</b>	
Operator: Tomáš Chvojka	Date: 2014/11/20	Operator: Tomáš Chvojka	Date: 11/20/2014
Sample ID: Stearylformarát	Filename: C:\QCdata\data\povrch\stn_A_20141120_1_Stearylformarát sodný.qps		
Sample Desc: Stearylformarát sodný	Comment:		
Sample weight: 1.95874 g	Sample Volume: 1.71394 cc		
Outgas Time: 2.0 hrs	Outgas Temp: 40.0 C		
Analysis gas: Nitrogen	Bath Temp: 77.3 K		
Press. Tolerance: 0.050/0.050 (ads/des)	Equil time: 100/100 sec (ads/des)	Equil timeout: 300/300 sec (ads/des)	
Analysis Time: 77.3 min	End of run: 2014/11/20 12:34:10	Instrument: Nova Station A	
Cell ID: 5		F/W version: 0.00	

## Multi-Point BET Plot

Data Reduction Parameters			
<b>Adsorbate</b>	Nitrogen	Temperature	77.350K
	Molec. Wt.: 28.013 g	Cross Section:	16.200 Å <sup>2</sup>
		Liquid Density:	0.808 g/cc



BET summary	
Slope =	2051.913
Intercept =	8.635e+01
Correlation coefficient, r =	0.999527
C constant =	24.762
Surface Area =	1.629 m <sup>2</sup> /g

Protokol 4.6: Záznam měření specifického povrchu u modifikovaného koloidního oxidu křeničitého Syloidu 244 FP EU

Quantachrome NovaWin - Data Acquisition and Reduction  
for NOVA instruments  
©1994-2010, Quantachrome Instruments  
version 11.0

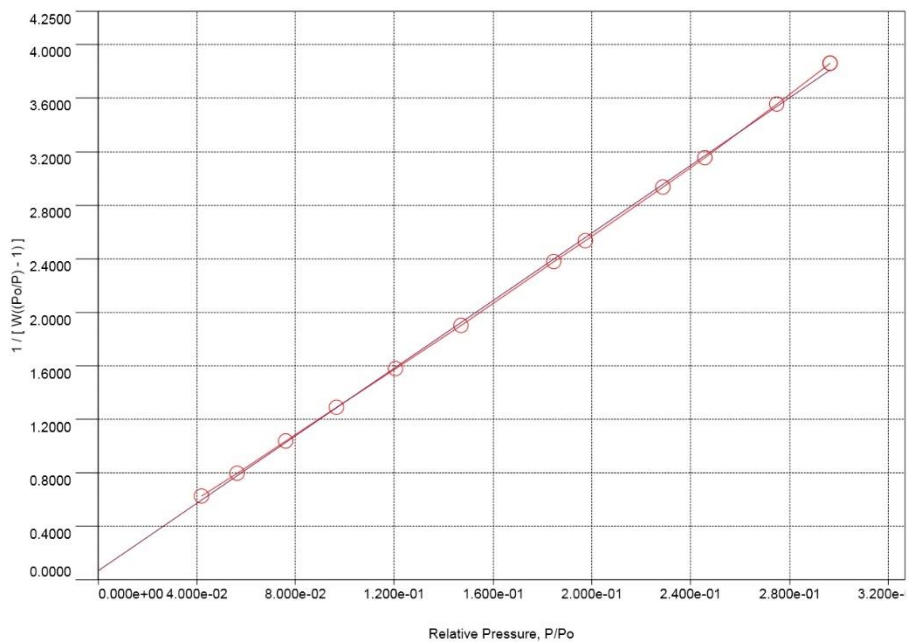
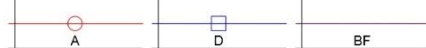


\*\*\* This report was generated by a fully audited system \*\*\*

<b>Analysis</b>	<b>Report</b>
Operator: Tomáš Chvojka	Operator: Tomáš Chvojka
Date: 2014/11/18	Date: 11/18/2014
Sample ID: Syloid 244FPEU	Filename: C:\QCdata\data povrch\stn_A_20141118_1_Syloid 244 FP EU.qps
Sample Desc: Syloid 244 FP EU	Comment:
Sample weight: 0.4839 g	Sample Volume: 0 cc
Outgas Time: 2.0 hrs	Outgas Temp: 40.0 C
Analysis gas: Nitrogen	Bath Temp: 77.3 K
Press. Tolerance: 0.050/0.050 (ads/des)	Equil time: 100/100 sec (ads/des)
Analysis Time: 203.4 min	End of run: 2014/11/18 15:24:45
Cell ID: 1	Equil timeout: 300/300 sec (ads/des)
	Instrument: Nova Station A
	F/W version: 0.00

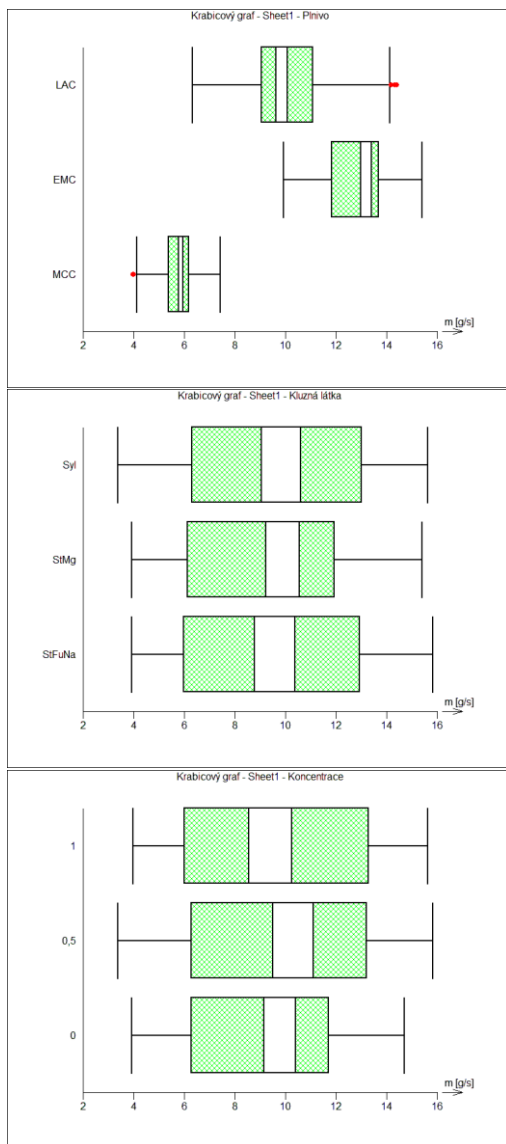
**Multi-Point BET Plot**

Data Reduction Parameters			
Adsorbate	Nitrogen	Temperature	77.350K
	Molec. Wt.: 28.013 g	Cross Section:	16.200 Å <sup>2</sup>
		Liquid Density:	0.808 g/cc



BET summary	
Slope =	12.617
Intercept =	7.020e-02
Correlation coefficient, r =	0.999777
C constant =	180.743
Surface Area =	274.486 m <sup>2</sup> /g

### Protokol 4.7: Vliv typu plniva a typu a koncentrace kluzných látek na sypnost



#### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : Sheet1  
 Data: Všechna  
 Sloupce Faktory X : Plnivo  
 Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y : Sypnost

Počet dat 540  
 Počet prediktorů celkem 3  
 Počet faktorů 3  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 9,5835  
 Absolutní člen 4,7918  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Plnivo 3  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

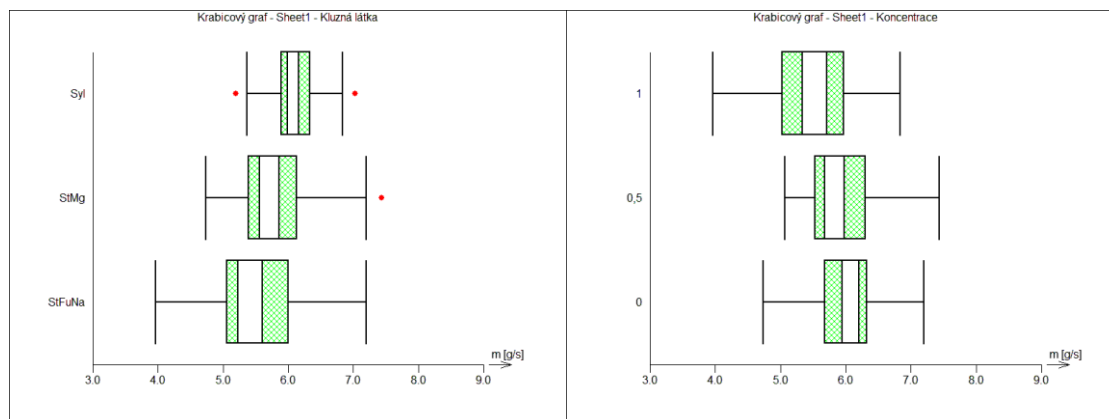
#### Celková ANOVA

Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	539	5635,7611	10,4560			
Vysvětlená variabilita	0	4499,7827		4,9612	1,54E-70	Významný
Reziduální variabilita	539	1135,9784	2,1076			

#### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Plnivo		4447,1490	1004,5831	0	Významný
Kluzná látka		4,7552	0,2267	0,7972	Nevýznamný
Koncentrace		47,8785	2,3006	0,1012	Nevýznamný

## Protokol 4.8: Vliv typu a koncentrace kluzných látek na sypnost mikrokrystalické celulosy



### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : Sheet1  
 Data: Podle filtru  
 Plnivo = MCC  
 Sloupce Faktory X : Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y : Sypnost

Počet dat 180  
 Počet prediktorů celkem 2  
 Počet faktorů 2  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 5,8096  
 Absolutní člen 3,4858  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

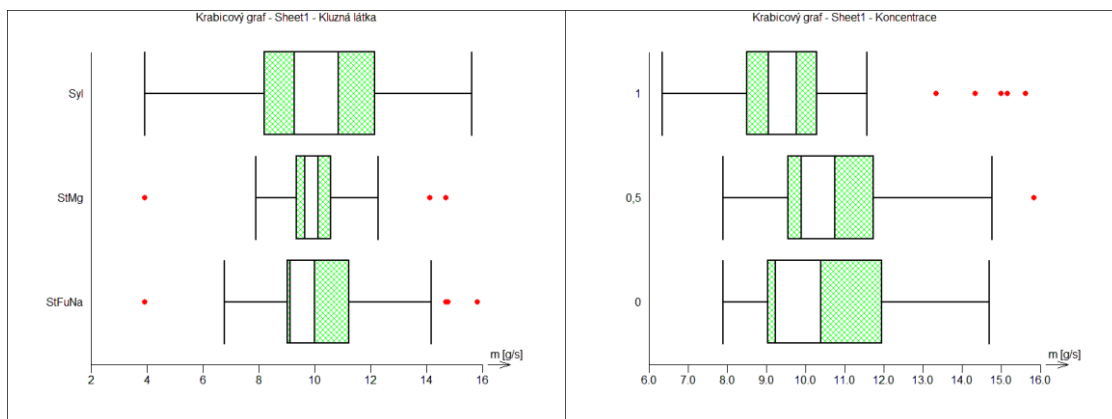
### Celková ANOVA

Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	179	81,8033	0,4570			
Vysvětlená variabilita	-1	25,1333		1,4516	0,0060	Významný
Reziduální variabilita	180	56,6700	0,3148			

### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Kluzná látka		13,1959	17,0221	1,70E-07	Významný
Koncentrace		11,9374	15,1212	8,51E-07	Významný

## Protokol 4.9: Vliv typu a koncentrace kluzných látek na sypnost laktosy



### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : Sheet1  
 Data: Podle filtru  
 Plnivo = LAC  
 Sloupce Faktory X : Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y : Sypnost

Počet dat 180  
 Počet prediktorů celkem 2  
 Počet faktorů 2  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 10,1776  
 Absolutní člen 6,1066  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

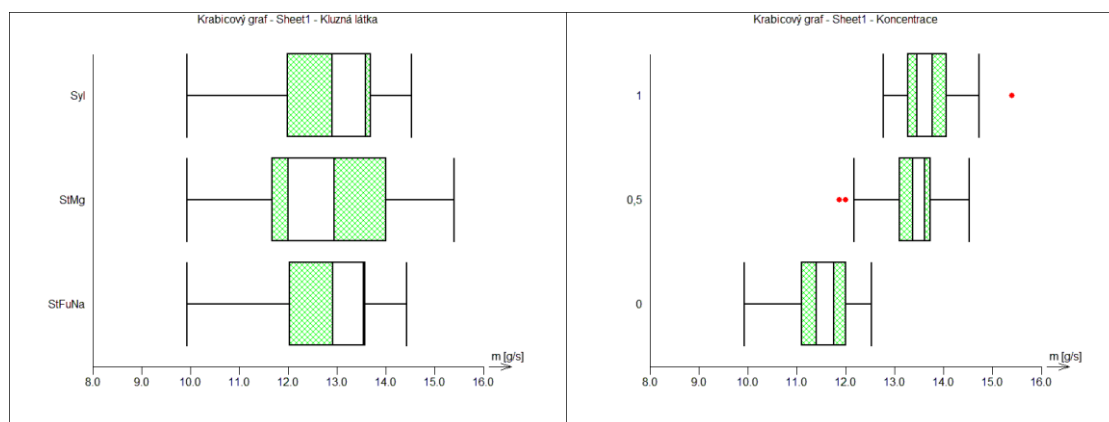
### Celková ANOVA

Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	179	778,6196	4,3498			
Vysvětlená variabilita	-1	45,0952		1,0674	0,3056	Nevýznamný
Reziduální variabilita	180	733,5244	4,0751			

### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Kluzná látka		3,0780	0,3512	0,7043	Nevýznamný
Koncentrace		42,0173	5,0482	0,0074	Významný

## Protokol 4.10: Vliv typu a koncentrace kluzných látek na sypnost hydrogenfosforečnanu vápenatého



### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : Sheet1  
 Data: Podle filtru  
 Plnivo = EMC  
 Sloupce Faktory X : Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y : Sypnost

Počet dat 180  
 Počet prediktorů celkem 2  
 Počet faktorů 2  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 12,7633  
 Absolutní člen 7,6580  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

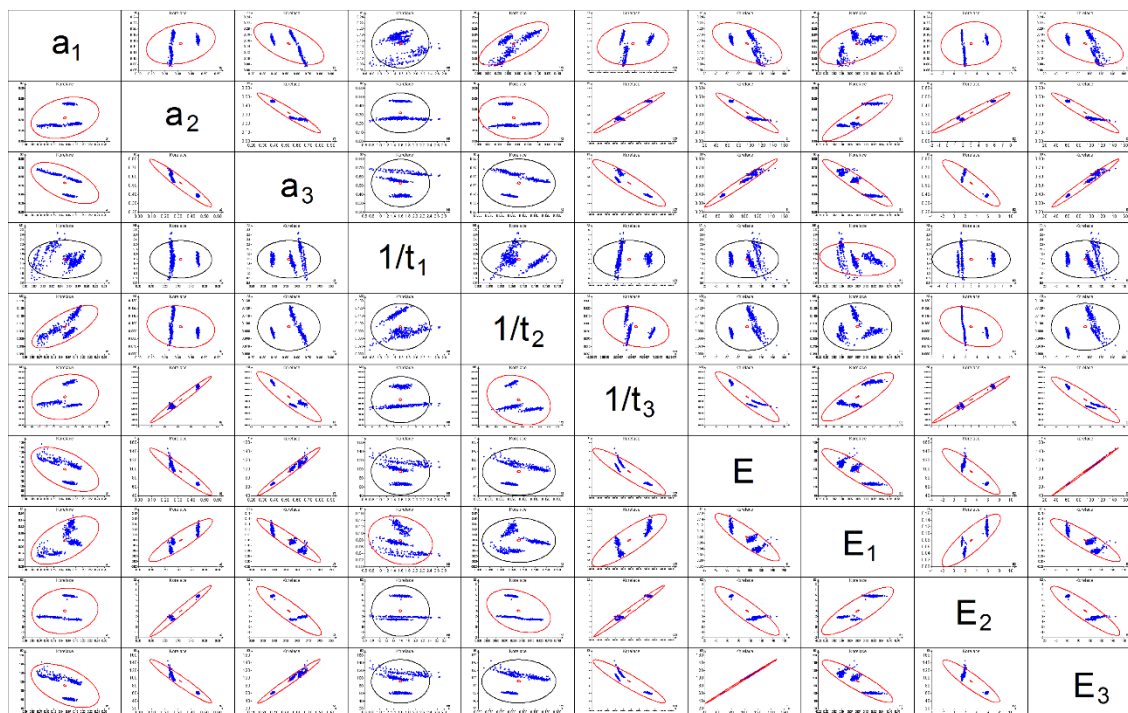
### Celková ANOVA

Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	179	328,1891	1,8335			
Vysvětlená variabilita	-1	152,3437		1,8768	1,37E-05	Významný
Reziduální variabilita	180	175,8454	0,9769			

### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Kluzná látka		0,6014	0,1625	0,8502	Nevýznamný
Koncentrace		151,7423	76,1090	1,11E-24	Významný

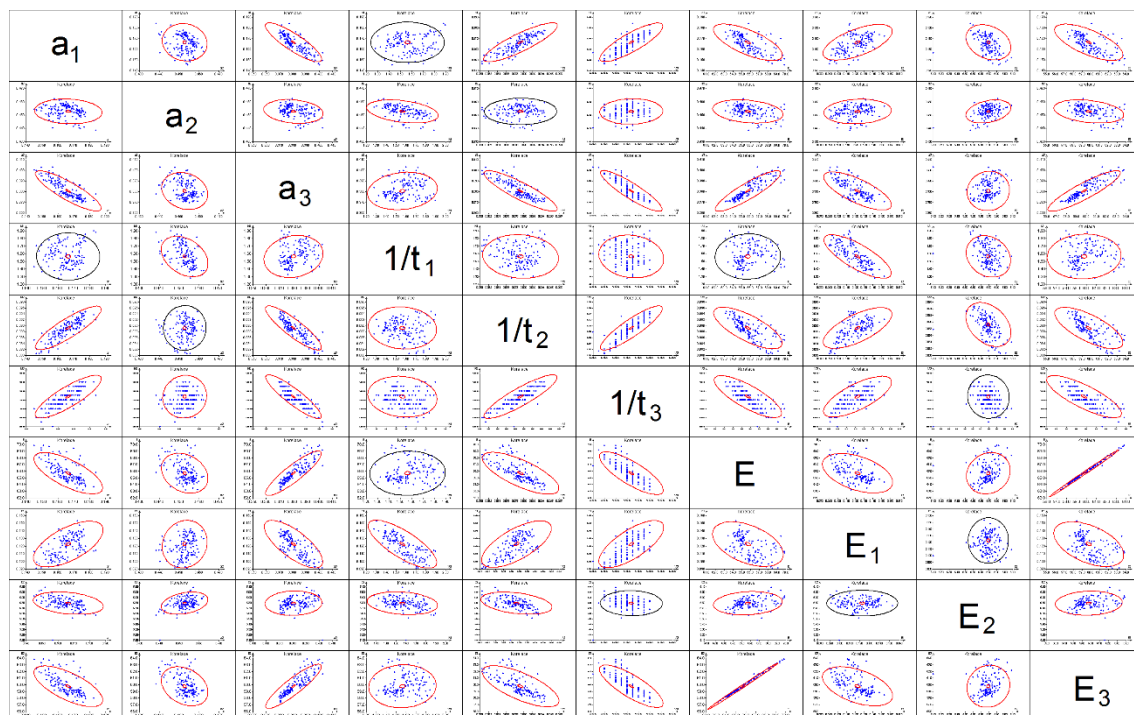
Protokol 4.11: Korelační struktura pro všechna plniva



Parametr	$a_1$	$a_2$	$a_3$	$1/t_1$	$1/t_2$	$1/t_3$	$E$	$E_1$	$E_2$	$E_3$
$a_1$	1,0000	0,3934	-0,6342	-0,0071	0,7350	0,2997	-0,5977	0,6053	0,2411	-0,5733
$a_2$	0,3934	1,0000	-0,9603	-0,0445	-0,2862	0,9865	-0,9531	0,8992	0,9842	-0,9635
$a_3$	-0,6342	-0,9603	1,0000	0,0396	0,0178	-0,9206	0,9829	-0,9398	-0,9008	0,9842
$1/t_1$	-0,0071	-0,0445	0,0396	1,0000	0,0711	0,0349	-0,0517	-0,3169	-0,0363	-0,0443
$1/t_2$	0,7350	-0,2862	0,0178	0,0711	1,0000	-0,3743	0,0236	-0,0359	-0,4441	0,0585
$1/t_3$	0,2997	0,9865	-0,9206	0,0349	-0,3743	1,0000	-0,9241	0,8536	0,9915	-0,9373
$E$	-0,5977	-0,9531	0,9829	-0,0517	0,0236	-0,9241	1,0000	-0,8887	-0,8928	0,9993
$E_1$	0,6053	0,8992	-0,9398	-0,3169	-0,0359	0,8536	-0,8887	1,0000	0,8474	-0,8929
$E_2$	0,2411	0,9842	-0,9008	-0,0363	-0,4441	0,9915	-0,8928	0,8474	1,0000	-0,9090
$E_3$	-0,5733	-0,9635	0,9842	-0,0443	0,0585	-0,9373	0,9993	-0,8929	-0,9090	1,0000

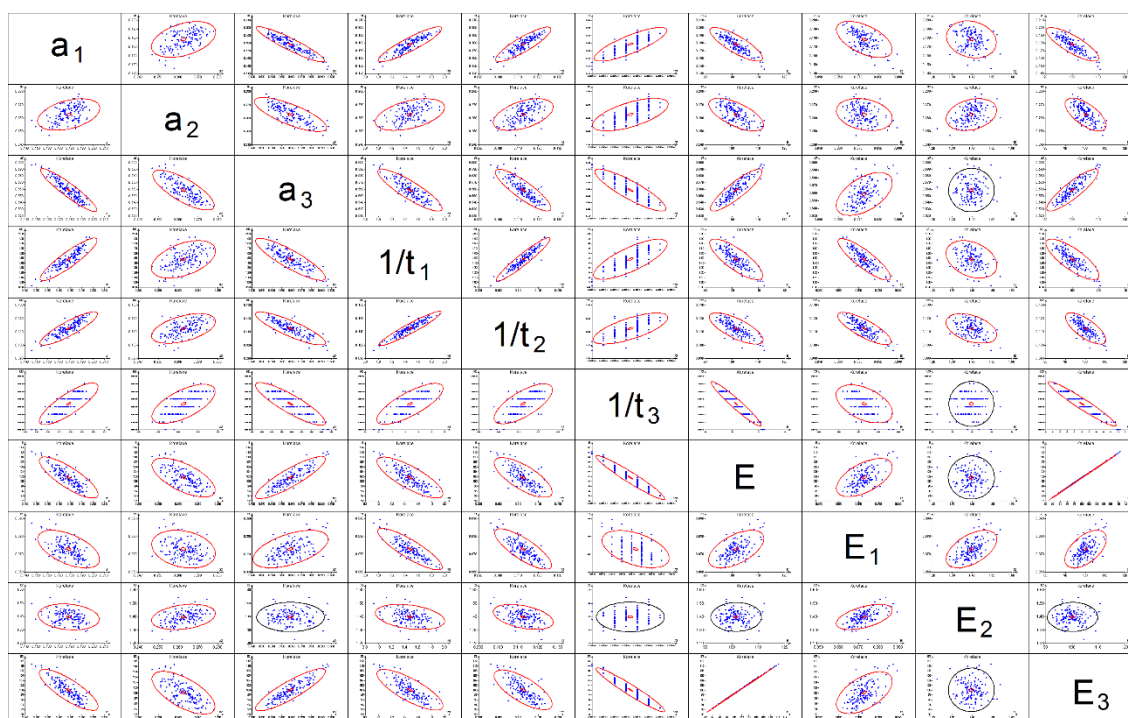


### Protokol 4.12: Korelační struktura pro mikrokryсталickou celulosu



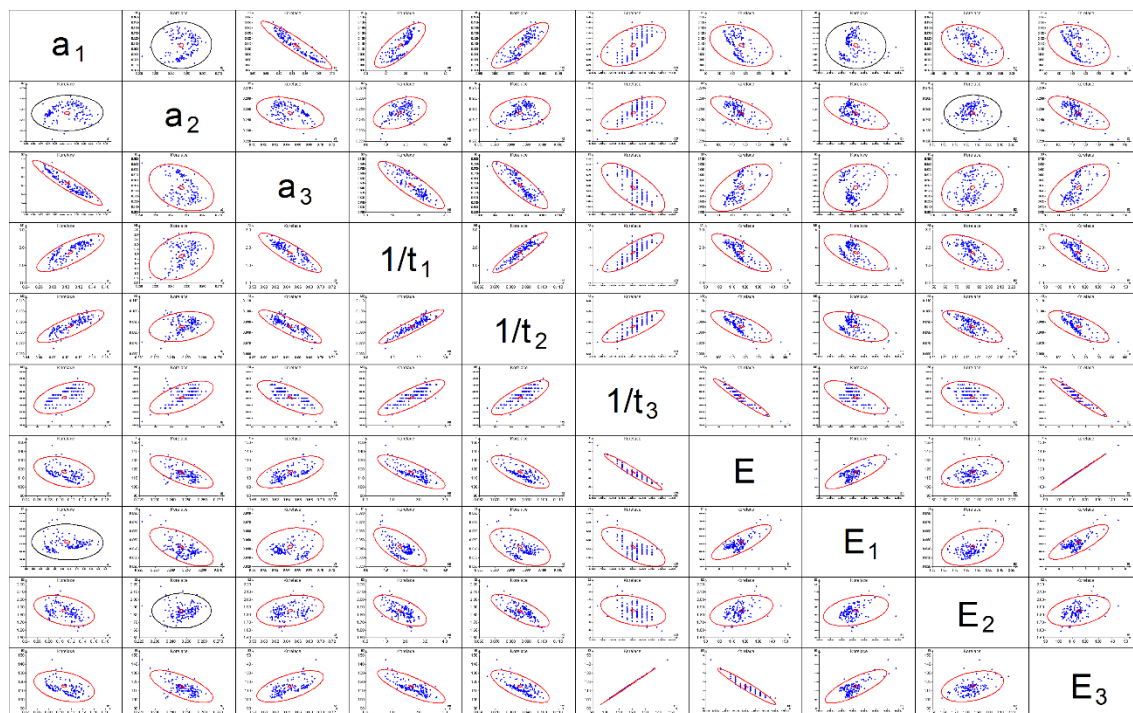
Parametr	$a_1$	$a_2$	$a_3$	$1/t_1$	$1/t_2$	$1/t_3$	E	$E_1$	$E_2$	$E_3$
$a_1$	1,0000	-0,2095	-0,8641	-0,0482	0,8632	0,8423	-0,7197	0,6516	-0,3873	-0,7065
$a_2$	-0,2095	1,0000	-0,3112	-0,4440	0,0841	0,1545	-0,3723	0,2275	0,4207	-0,4087
$a_3$	-0,8641	-0,3112	1,0000	0,2758	-0,8828	-0,8990	0,8913	-0,7508	0,1602	0,8972
$1/t_1$	-0,0482	-0,4440	0,2758	1,0000	-0,2031	-0,2419	0,1181	-0,7804	-0,3189	0,1500
$1/t_2$	0,8632	0,0841	-0,8828	-0,2031	1,0000	0,8861	-0,7440	0,7013	-0,4512	-0,7270
$1/t_3$	0,8423	0,1545	-0,8990	-0,2419	0,8861	1,0000	-0,8003	0,7352	-0,1179	-0,8080
E	-0,7197	-0,3723	0,8913	0,1181	-0,7440	-0,8003	1,0000	-0,5300	0,2644	0,9975
$E_1$	0,6516	0,2275	-0,7508	-0,7804	0,7013	0,7352	-0,5300	1,0000	0,0471	-0,5493
$E_2$	-0,3873	0,4207	0,1602	-0,3189	-0,4512	-0,1179	0,2644	0,0471	1,0000	0,1955
$E_3$	-0,7065	-0,4087	0,8972	0,1500	-0,7270	-0,8080	0,9975	-0,5493	0,1955	1,0000

Protokol 4.13: Korelační struktura pro hydrogenfosforečnan vápenatý



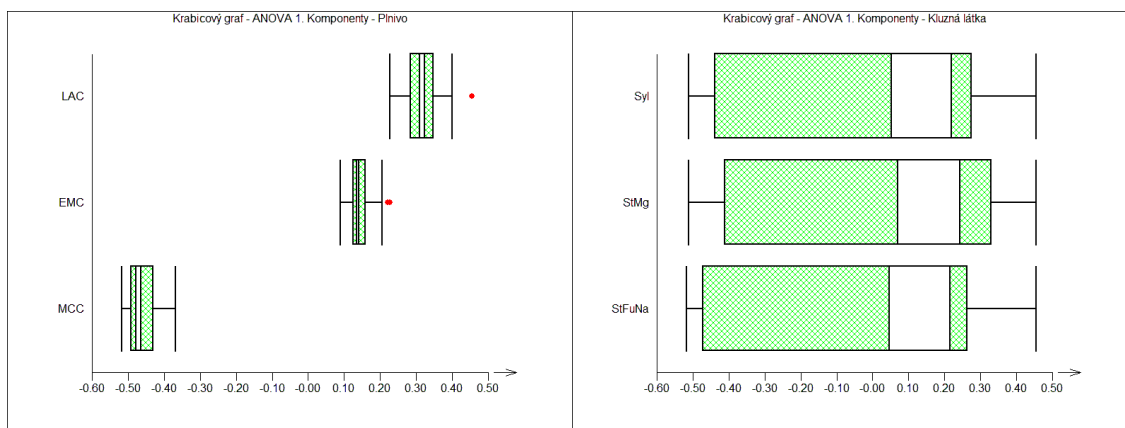
Parametr	$a_1$	$a_2$	$a_3$	$1/t_1$	$1/t_2$	$1/t_3$	E	$E_1$	$E_2$	$E_3$
$a_1$	1,0000	0,4879	-0,9285	0,9042	0,8778	0,8265	-0,8244	-0,5979	-0,2979	-0,8214
$a_2$	0,4879	1,0000	-0,7771	0,5301	0,5515	0,6651	-0,6736	-0,3636	0,3863	-0,6789
$a_3$	-0,9285	-0,7771	1,0000	-0,8774	-0,8674	-0,8784	0,8805	0,5856	0,0504	0,8806
$1/t_1$	0,9042	0,5301	-0,8774	1,0000	0,9486	0,7790	-0,8030	-0,8660	-0,4282	-0,7979
$1/t_2$	0,8778	0,5515	-0,8674	0,9486	1,0000	0,7255	-0,7454	-0,8064	-0,4989	-0,7395
$1/t_3$	0,8265	0,6651	-0,8784	0,7790	0,7255	1,0000	-0,9603	-0,5409	-0,0173	-0,9609
E	-0,8244	-0,6736	0,8805	-0,8030	-0,7454	-0,9603	1,0000	0,6088	0,0750	0,99992
$E_1$	-0,5979	-0,3636	0,5856	-0,8660	-0,8064	-0,5409	0,6088	1,0000	0,5814	0,60143
$E_2$	-0,2979	0,3863	0,0504	-0,4282	-0,4989	-0,0173	0,0750	0,5814	1,0000	0,0622
$E_3$	-0,8214	-0,6789	0,8806	-0,7979	-0,7395	-0,9609	0,99992	0,60143	0,0622	1,0000

Protokol 4.14: Korelační struktura pro laktosu



Parametr	$a_1$	$a_2$	$a_3$	$1/t_1$	$1/t_2$	$1/t_3$	E	$E_1$	$E_2$	$E_3$
$a_1$	1,0000	0,1314	-0,9406	0,7852	0,8165	0,5632	-0,4457	-0,1257	-0,4603	-0,4430
$a_2$	0,1314	1,0000	-0,4602	0,4820	0,3841	0,6547	-0,7136	-0,6649	0,0939	-0,7184
$a_3$	-0,9406	-0,4602	1,0000	-0,8684	-0,8629	-0,7286	0,6435	0,3404	0,3801	0,6428
$1/t_1$	0,7852	0,4820	-0,8684	1,0000	0,9258	0,8392	-0,8073	-0,6856	-0,6253	-0,8043
$1/t_2$	0,8165	0,3841	-0,8629	0,9258	1,0000	0,7977	-0,7459	-0,5653	-0,7572	-0,7411
$1/t_3$	0,5632	0,6547	-0,7286	0,8392	0,7977	1,0000	-0,9692	-0,7085	-0,4569	-0,9691
E	-0,4457	-0,7136	0,6435	-0,8073	-0,7459	-0,9692	1,0000	0,8097	0,4623	0,99995
$E_1$	-0,1257	-0,6649	0,3404	-0,6856	-0,5653	-0,7085	0,8097	1,0000	0,4664	0,8082
$E_2$	-0,4603	0,0939	0,3801	-0,6253	-0,7572	-0,4569	0,4623	0,4664	1,0000	0,4530
$E_3$	-0,4430	-0,7184	0,6428	-0,8043	-0,7411	-0,9691	0,99995	0,8082	0,4530	1,0000

## Protokol 4.15: Analýza rozptylu 1. komponenty PCA



### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : ANOVA 1. Komponenty

Data: Všechna

Sloupce Faktory X : Plnivo

Kluzná látka

Sloupce Proměnné X : Koncentrace

Sloupec Odezva Y : Komponenta 1

Počet dat 540

Počet prediktorů celkem 3

Počet faktorů 2

Počet proměnných 1

Průměr Y 3,06E-16

Absolutní člen -0,0028

Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní

Plnivo 3

Kluzná látka 3

Koncentrace 1

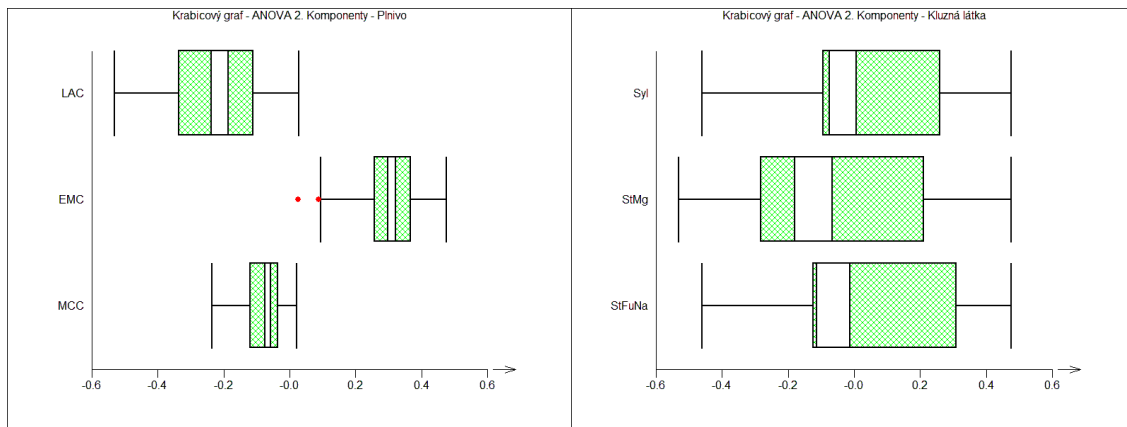
### Celková ANOVA

Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	539	60,9684	0,1131			
Vysvětlená variabilita	0	60,4006		107,3771	0	Významný
Reziduální variabilita	539	0,5678	0,0011			

### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Plnivo		60,2573	22749,8862	0	Významný
Kluzná látka		0,1356	0,5986	0,5500	Nevýznamný
Koncentrace	0,0093	0,0078	0,0686	0,7935	Nevýznamný

## Protokol 4.16: Analýza rozptylu 2. komponenty PCA



### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : ANOVA 2. Komponenty  
 Data: Všechna  
 Sloupce Faktory X : Plnivo  
 Kluzná látka  
 Sloupce Proměnné X : Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y : Komponenta 2  
 Počet dat 540  
 Počet prediktorů celkem 3  
 Počet faktorů 2  
 Počet proměnných 1  
 Průměr Y -1,40E-16  
 Absolutní člen 0,0033  
 Hladina významnosti 0,05  
 Počty úrovní  
 Plnivo 3  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 1

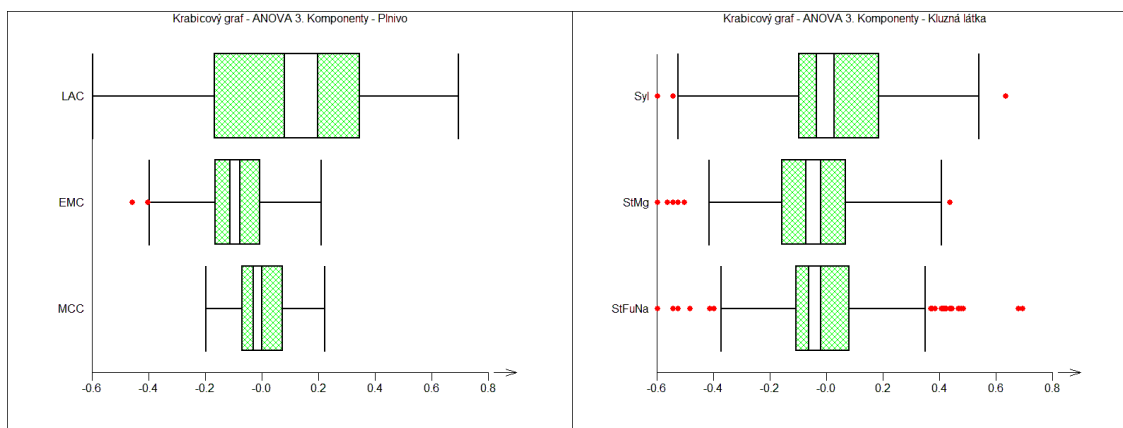
### Celková ANOVA

Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	539	32,0002	0,0594			
Vysvětlená variabilita	0	27,7792		7,5812	0	Významný
Reziduální variabilita	539	4,2210	0,0078			

### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Plnivo		26,8932	1413,8912	0	Významný
Kluzná látka		0,8752	7,5499	0,0006	Významný
Koncentrace	-0,0110	0,0108	0,1824	0,6695	Nevýznamný

## Protokol 4.17: Analýza rozptylu 3. komponenty PCA



### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : ANOVA 3. Komponenty

Data: Všechna

Sloupce Faktory X : Plnivo

Kluzná látka

Sloupce Proměnné X : Koncentrace

Sloupec Odezva Y : Komponenta 3

Počet dat 540

Počet prediktorů celkem 3

Počet faktorů 2

Počet proměnných 1

Průměr Y -4,72E-16

Absolutní člen -0,0390

Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní

Plnivo 3

Kluzná látka 3

Koncentrace 1

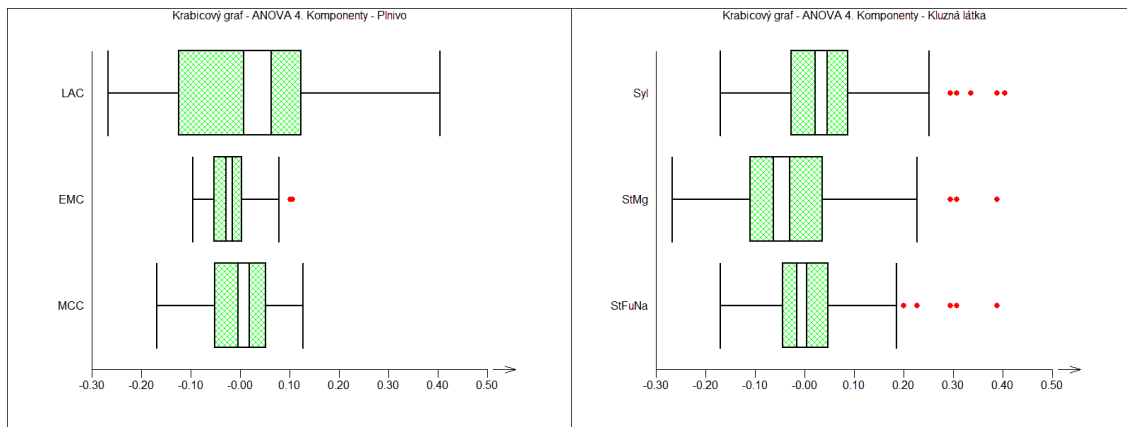
### Celková ANOVA

Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	539	24,3911	0,0453			
Vysvětlená variabilita	0	4,8312		1,2470	0,0048	Významný
Reziduální variabilita	539	19,5599	0,0363			

### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Plnivo		2,6282	32,4259	5,04E-14	Významný
Kluzná látka		0,6790	7,6882	0,0005	Významný
Koncentrace	0,1301	1,5240	35,9221	3,76E-09	Významný

## Protokol 4.18: Analýza rozptylu 4. komponenty PCA



### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : ANOVA 4. Komponenty  
 Data: Všechna  
 Sloupce Faktory X : Plnivo  
 Kluzná látka  
 Sloupce Proměnné X : Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y : Komponenta 4  
 Počet dat 540  
 Počet prediktorů celkem 3  
 Počet faktorů 2  
 Počet proměnných 1  
 Průměr Y 1,99E-15  
 Absolutní člen 0,0282  
 Hladina významnosti 0,05  
 Počty úrovní  
 Plnivo 3  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 1

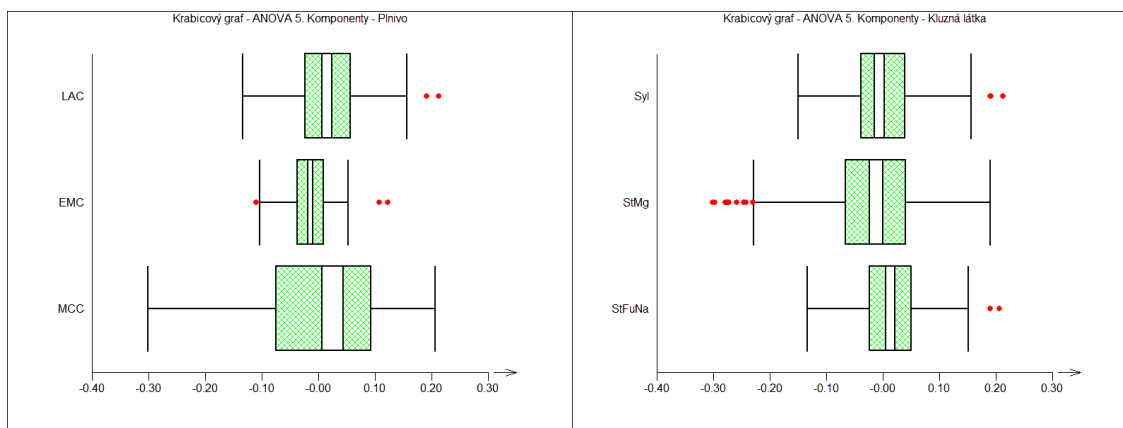
### Celková ANOVA

Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	539	5,8320	0,0108			
Vysvětlená variabilita	0	1,5208		1,3527	0,0002	Významný
Reziduální variabilita	539	4,3112	0,0080			

### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Plnivo		0,1051	4,9298	0,0076	Významný
Kluzná látka		0,6206	31,9730	7,55E-14	Významný
Koncentrace	-0,0940	0,7951	85,0785	6,46E-19	Významný

## Protokol 4.19: Analýza rozptylu 5. komponenty PCA



### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : ANOVA 5. Komponenty

Data: Všechna

Sloupce Faktory X : Plnivo

Kluzná látka

Sloupec Proměnné X : Koncentrace

Sloupec Odezva Y : Komponenta 5

Počet dat 540

Počet prediktorů celkem 3

Počet faktorů 2

Počet proměnných 1

Průměr Y -3,64E-15

Absolutní člen 0,0104

Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní

Plnivo 3

Kluzná látka 3

Koncentrace 1

### Celková ANOVA

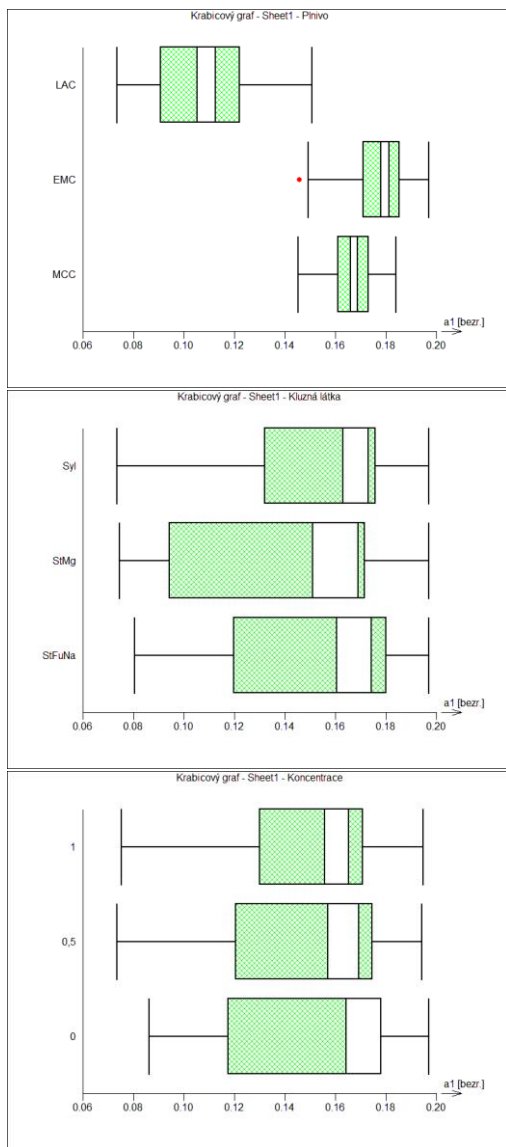
Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	539	3,3798	0,0063			
Vysvětlená variabilita	0	0,3480		1,1148	0,0957	Nevýznamný
Reziduální variabilita	539	3,0319	0,0056			

### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Plnivo		0,0701	5,6866	0,0036	Významný
Kluzná látka		0,1694	14,1713	1,00E-06	Významný
Koncentrace	-0,0347	0,1084	17,8653	2,78E-05	Významný



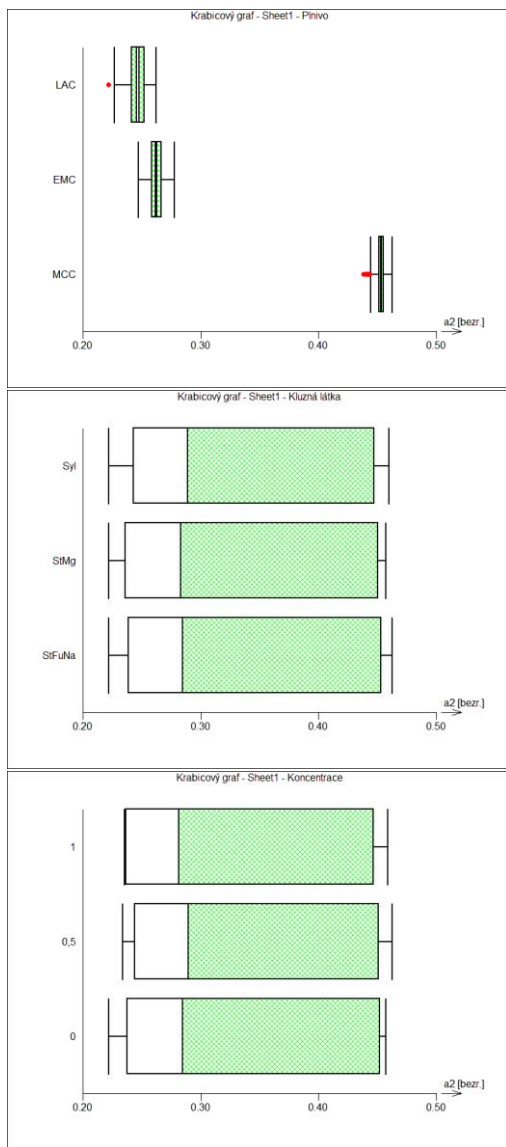
Protokol 4.20: Analýza rozptylu parametru a<sub>1</sub> pro všechna plniva, typy i koncentrace kluzných látek



Vícefaktorová ANOVA  
 Název úlohy : Sheet1  
 Data: Všechna  
 Sloupce Faktory X : Plnivo  
 Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y : a1  
 Počet dat 540  
 Počet prediktorů celkem 3  
 Počet faktorů 3  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 0,1507  
 Absolutní člen 0,0754  
 Hladina významnosti 0,05  
 Počty úrovní  
 Plnivo 3  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

Celková ANOVA			F-statistika	p-hodnota	Významnost
Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl		
Celková variabilita	539	0,6182	0,0011		
Vysvětlená variabilita	0	0,3109		2,0119	4,45E-16
Reziduální variabilita	539	0,3073	0,0006		Významný
ANOVA pro jednotlivé faktory			F-statistika	p-hodnota	Významnost
Prediktor	Parametr	Součet čtverců			
Plnivo		0,5240	1494,0273	0,0000	Významný
Kluzná látka		0,0184	8,2527	0,0003	Významný
Koncentrace		0,0024	1,0468	0,3518	Nevýznamný

Protokol 4.21: Analýza rozptylu parametru a<sub>2</sub> pro všechna plniva, typy i koncentrace kluzných látek



Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : Sheet1  
 Data: Všechna  
 Sloupce Faktory X : Plnivo  
 Kluzná látka  
 Koncentrace

Sloupec Odezva Y : a<sub>2</sub>  
 Počet dat 540  
 Počet prediktorů celkem 3  
 Počet faktorů 3  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 0,3207  
 Absolutní člen 0,1603  
 Hladina významnosti 0,05  
 Počty úrovní  
 Plnivo 3  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

Celková ANOVA

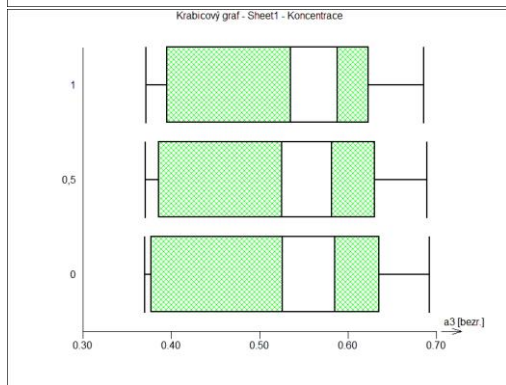
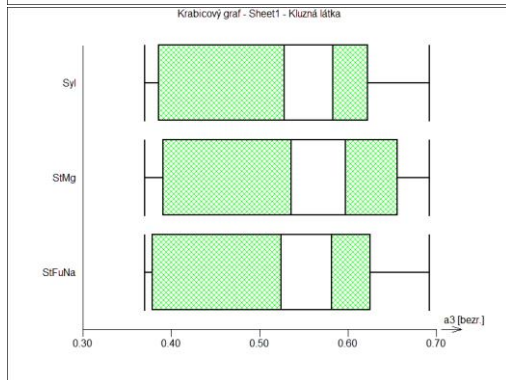
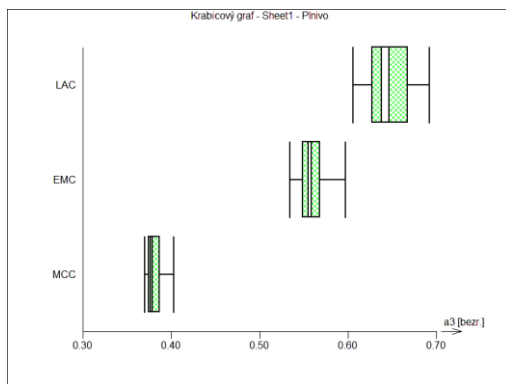
Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl
Celková variabilita	539	4,7536	0,0088
Vysvětlená variabilita	0	4,6101	
Reziduální variabilita	539	0,1434	0,0003

ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Plnivo		4,7348	67693,0033	0	Významný
Kluzná látka		0,0011	0,0632	0,9388	Nevýznamný
Koncentrace		0,0022	0,1231	0,8842	Nevýznamný

F-statistika	p-hodnota	Významnost
33,1473	0	Významný

## Protokol 4.22: Analýza rozptylu parametru a<sub>3</sub> pro všechna plniva, typy i koncentrace kluzných látek



### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : Sheet1  
 Data: Všechna  
 Sloupce Faktory X : Plnivo  
 Kluzná látka  
 Koncentrace

Sloupec Odezva Y : a<sub>3</sub>  
 Počet dat 540  
 Počet prediktorů celkem 3  
 Počet faktorů 3  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 0,5286  
 Absolutní člen 0,2643  
 Hladina významnosti 0,05  
 Počty úrovní  
 Plnivo 3  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

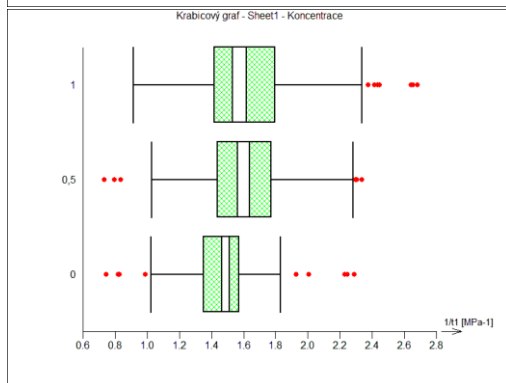
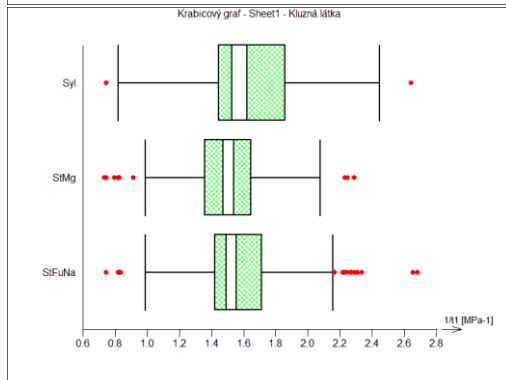
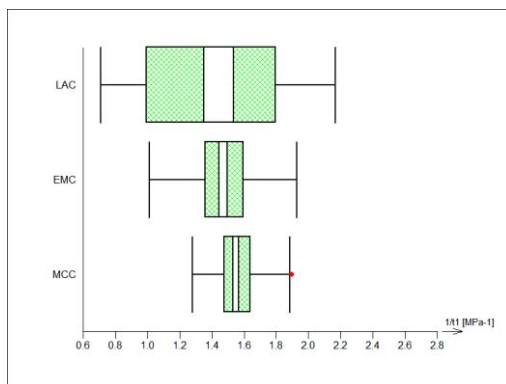
### Celková ANOVA

Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	539	6,7207	0,0125			
Vysvětlená variabilita	0	5,9128		8,3186	0	Významný
Reziduální variabilita	539	0,8079	0,0015			

### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Plnivo		6,5937	13937,3454	0	Významný
Kluzná látka		0,0253	1,0165	0,3625	Nevýznamný
Koncentrace		0,0016	0,0642	0,9378	Nevýznamný

### Protokol 4.23: Analýza rozptylu parametru $1/t_1$ pro všechna plniva, typy i koncentrace kluzných látek



#### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : Sheet1  
 Data: Všechna  
 Sloupce Faktory X : Plnivo  
 Kluzná látka  
 Koncentrace

Sloupec Odezva Y :  $1/t_1$   
 Počet dat 540  
 Počet prediktorů celkem 3  
 Počet faktorů 3  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 1,5849  
 Absolutní člen 0,7924  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Plnivo 3  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

#### Celková ANOVA

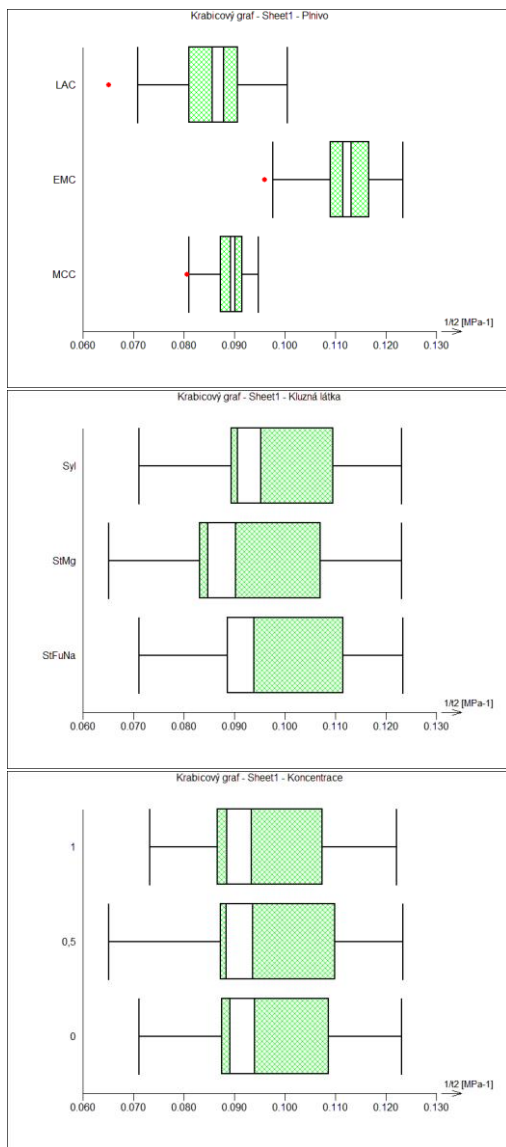
Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl
Celková variabilita	539	56,3921	0,1046
Vysvětlená variabilita	0	9,8798	
Reziduální variabilita	539	46,5124	0,0863

#### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Plnivo		5,3240	27,9919	2,72E-12	Významný
Kluzná látka		2,1391	10,5863	3,09E-05	Významný
Koncentrace		3,3354	16,8794	7,76E-08	Významný

F-statistika	p-hodnota	Významnost
1,2124	0,0118	Významný

### Protokol 4.24: Analýza rozptylu parametru $1/t_2$ pro všechna plniva, typy i koncentrace kluzných látek



#### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : Sheet1  
 Data: Všechna  
 Sloupce Faktory X : Plnivo  
 Kluzná látka  
 Koncentrace

Sloupec Odezva Y :  $1/t_2$   
 Počet dat 540  
 Počet prediktorů celkem 3  
 Počet faktorů 3  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 0,0958  
 Absolutní člen 0,0479  
 Hladina významnosti 0,05  
 Počty úrovní  
 Plnivo 3  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

#### Celková ANOVA

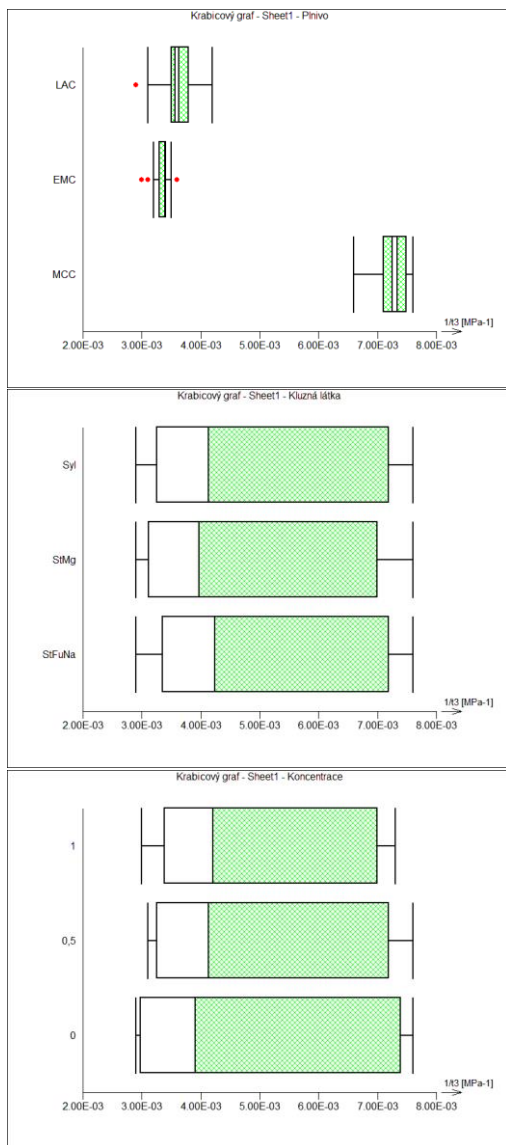
Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl
Celková variabilita	539	0,0909	0,0002
Vysvětlená variabilita	0	0,0533	
Reziduální variabilita	539	0,0376	6,98E-05

F-statistika	p-hodnota	Významnost
2,4161	3,23E-24	Významný

#### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Plnivo		0,0756	1321,3154	0	Významný
Kluzná látka		0,0020	6,1761	0,0022	Významný
Koncentrace		0,0001	0,3075	0,7354	Nevýznamný

Protokol 4.25: Analýza rozptylu parametru  $1/t_3$  pro všechna plniva, typy i koncentrace kluzných látek



Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : Sheet1  
 Data: Všechna  
 Sloupce Faktory X : Plnivo  
 Kluzná látka  
 Koncentrace

Sloupec Odezva Y :  $1/t_3$   
 Počet dat 540  
 Počet prediktorů celkem 3  
 Počet faktorů 3  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 0,0047  
 Absolutní člen 0,0024  
 Hladina významnosti 0,05  
 Počty úrovní  
 Plnivo 3  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

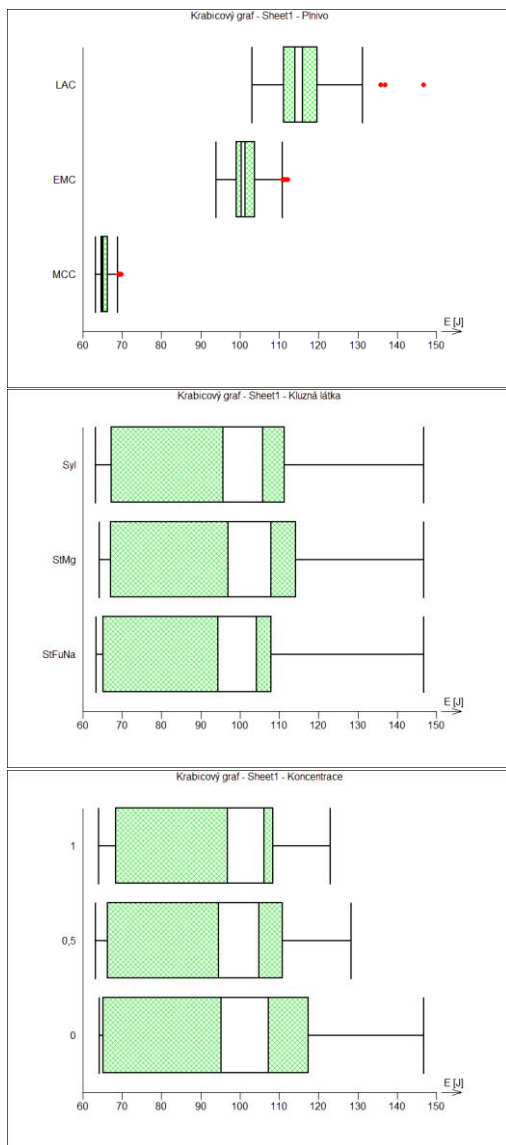
Celková ANOVA

Zdroj Stupňů volnosti Součet čtverců Rozptyl F-statistika p-hodnota Významnost  
 Celková variabilita 539 0,0018 3,26E-06  
 Vysvětlitelná variabilita 0 0,0017 47,7173 0 Významný  
 Reziduální variabilita 539 3,68E-05 6,83E-08

ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Plnivo		0,0017	22545,9792	0	Významný
Kluzná látka		1,97E-06	0,3020	0,7395	Nevýznamný
Koncentrace		3,47E-07	0,0531	0,9483	Nevýznamný

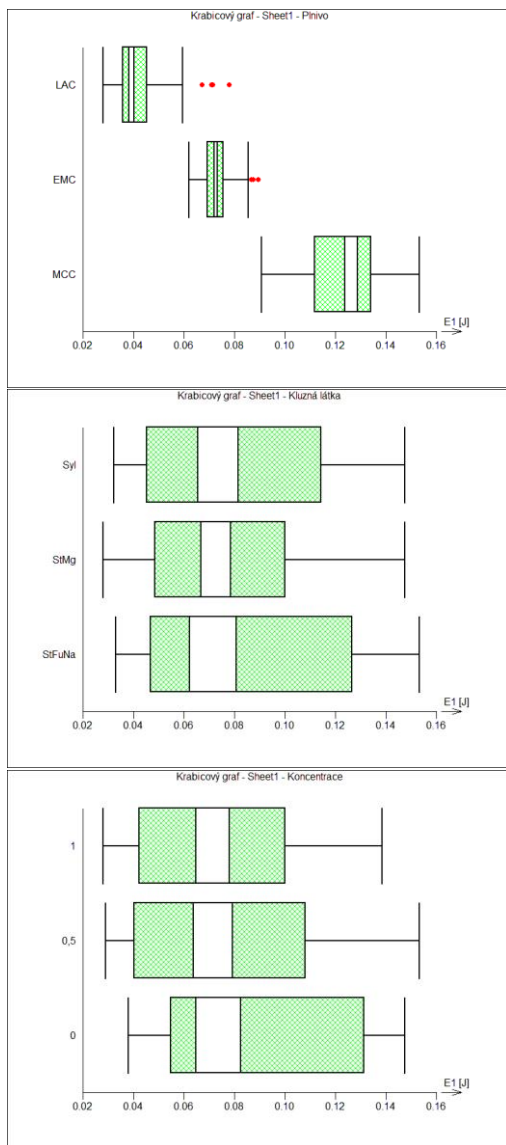
Protokol 4.26: Analýza rozptylu parametru E pro všechna plniva, typy i koncentrace kluzných látek



Vícefaktorová ANOVA  
 Název úlohy : Sheet1  
 Data: Všechna  
 Sloupce Faktory X : Plnivo  
 Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y : E  
 Počet dat 540  
 Počet prediktorů celkem 3  
 Počet faktorů 3  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 94,7139  
 Absolutní člen 47,3570  
 Hladina významnosti 0,05  
 Počty úrovní  
 Plnivo 3  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

Celková ANOVA		Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Zdroj							
Celková variabilita	539		264337,2842	490,4217			
Vysvětlená variabilita	0		228927,2448		7,4650	0	Významný
Reziduální variabilita	539		35410,0395	65,6958			
ANOVA pro jednotlivé faktory							
Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost		
Plnivo		248388,9484	4181,7801	0	Významný		
Kluzná látka		706,3964	0,7194	0,4875	Nevýznamný		
Koncentrace		1604,9227	1,6402	0,1949	Nevýznamný		

Protokol 4.27: Analýza rozptylu parametru E<sub>1</sub> pro všechna plniva, typy i koncentrace kluzných látek



Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : Sheet1  
 Data: Všechna  
 Sloupce Faktory X : Plnivo  
 Kluzná látka  
 Koncentrace

Sloupec Odezva Y : E1  
 Počet dat 540  
 Počet prediktorů celkem 3  
 Počet faktorů 3  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 0,0793  
 Absolutní člen 0,0397  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Plnivo 3  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

Celková ANOVA

Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl
Celková variabilita	539	0,6515	0,0012
Vysvětlená variabilita	0	0,5196	
Reziduální variabilita	539	0,1320	0,0002

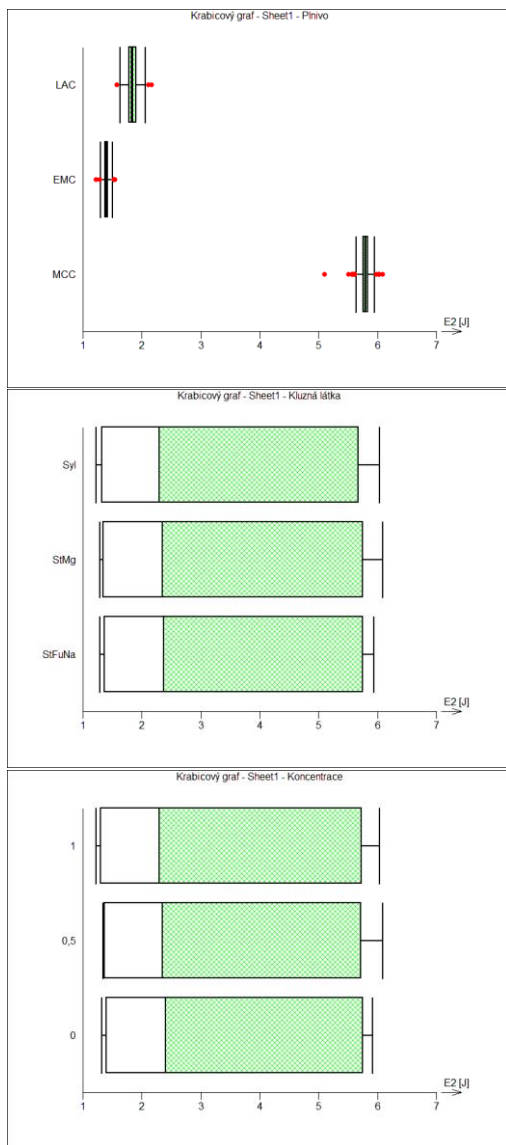
ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Plnivo		0,5914	2641,9680	0	Významný
Kluzná látka		0,0038	1,5695	0,2091	Nevýznamný
Koncentrace		0,0158	6,6787	0,0014	Významný

F-statistika	p-hodnota	Významnost
4,9374	3,64E-70	Významný



Protokol 4.28: Analýza rozptylu parametru E<sub>2</sub> pro všechna plniva, typy i koncentrace kluzných látek



Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : Sheet1  
 Data: Všechna  
 Sloupce Faktory X : Plnivo  
 Kluzná látka  
 Koncentrace

Sloupec Odezva Y : E2  
 Počet dat 540  
 Počet prediktorů celkem 3  
 Počet faktorů 3  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 3,0149  
 Absolutní člen 1,5074  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Plnivo 3  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

Celková ANOVA

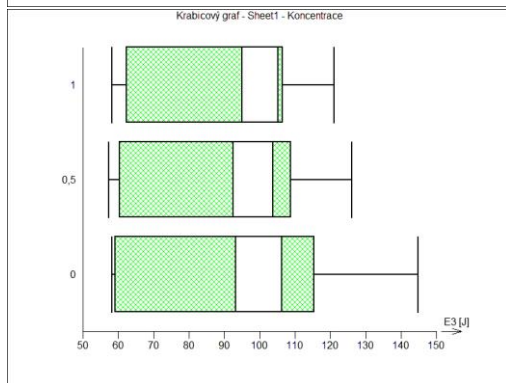
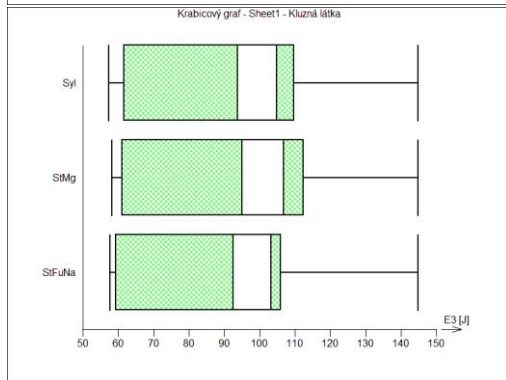
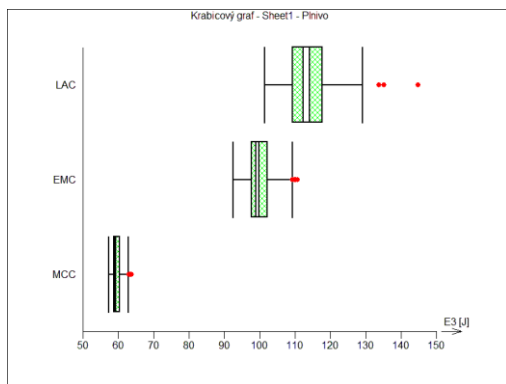
Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl
Celková variabilita	539	2107,8658	3,9107
Vysvětlená variabilita	0	2096,3777	
Reziduální variabilita	539	11,4881	0,0213

ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Plnivo		2103,9061	142663,5867	0	Významný
Kluzná látka		0,0929	0,0118	0,9882	Nevýznamný
Koncentrace		0,2433	0,0310	0,9695	Nevýznamný

F-statistika	p-hodnota	Významnost
183,4831	0	Významný

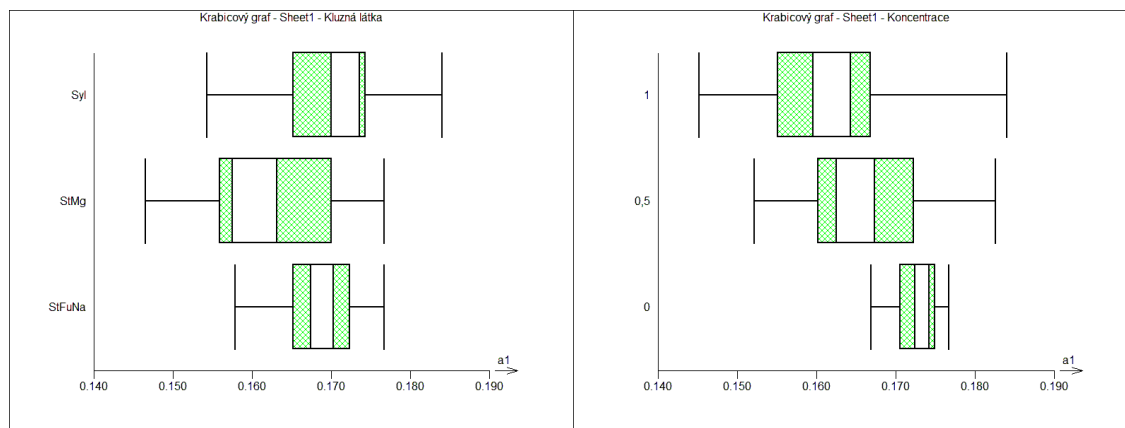
Protokol 4.29: Analýza rozptylu parametru E<sub>3</sub> pro všechna plniva, typy i koncentrace kluzných látek



Vícefaktorová ANOVA  
 Název úlohy : Sheet1  
 Data: Všechna  
 Sloupce Faktory X : Plnivo  
 Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y : E3  
 Počet dat 540  
 Počet prediktorů celkem 3  
 Počet faktorů 3  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 91,6197  
 Absolutní člen 45,8099  
 Hladina významnosti 0,05  
 Počty úrovní  
 Plnivo 3  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

Celková ANOVA		Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Zdroj							
Celková variabilita	539		309393,4495	574,0138			
Vysvětlená variabilita	0		273196,5196		8,5475	0	Významný
Reziduální variabilita	539		36196,9299	67,1557			
ANOVA pro jednotlivé faktory		Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost	
Prediktor							
Plnivo			293623,8967	4999,3819	0	Významný	
Kluzná látka			708,7471	0,6165	0,5402	Nevýznamný	
Koncentrace			1563,4236	1,3637	0,2566	Nevýznamný	

## Protokol 4.30: Analýza rozptylu parametru $a_1$ pro kluzné látky a jejich koncentrace u MCC



### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : Sheet1  
 Data: Podle filtru  
 Plnivo = MCC  
 Sloupce Faktory X : Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y :  $a_1$

Počet dat 180  
 Počet prediktorů celkem 2  
 Počet faktorů 2  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 0,1666  
 Absolutní člen 0,0999  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

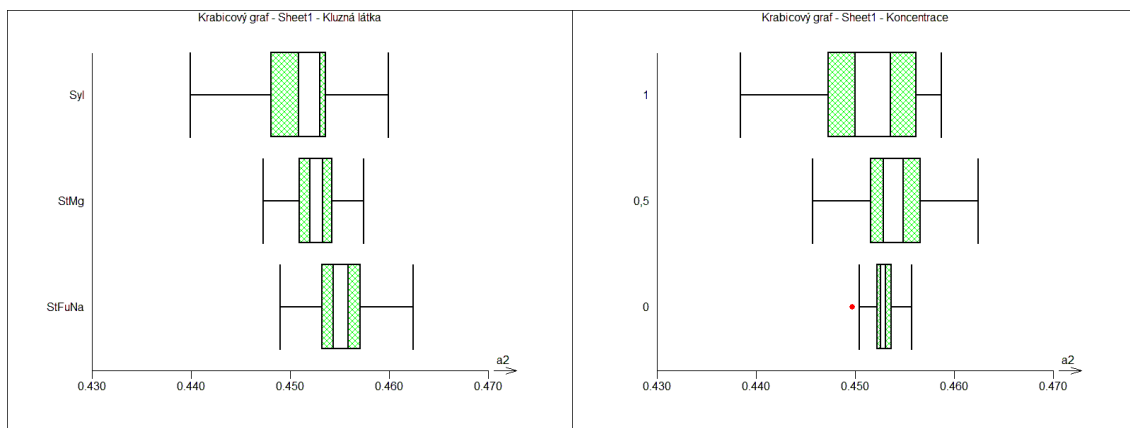
### Celková ANOVA

Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	179	0,0114	6,35E-05			
Vysvětlená variabilita	-1	0,0054		1,9269	6,34E-06	Významný
Reziduální variabilita	180	0,0059	3,30E-05			

### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Kluzná látka		0,0018	16,5187	2,59E-07	Významný
Koncentrace		0,0036	41,8055	1,22E-15	Významný

### Protokol 4.31: Analýza rozptylu parametru $a_2$ pro kluzné látky a jejich koncentrace u MCC



#### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : Sheet1  
 Data: Podle filtru  
 Plnivo = MCC  
 Sloupce Faktory X : Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y :  $a_2$

Počet dat 180  
 Počet prediktorů celkem 2  
 Počet faktorů 2  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 0,4528  
 Absolutní člen 0,2717  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

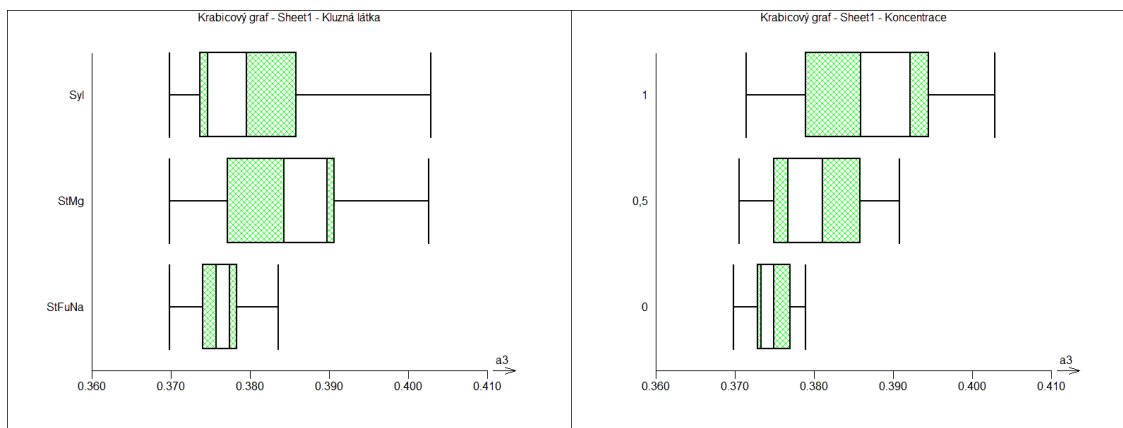
#### Celková ANOVA

Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	179	0,0032	1,79E-05			
Vysvětlená variabilita	-1	0,0009		1,3912	0,0127	Významný
Reziduální variabilita	180	0,0023	1,28E-05			

#### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Kluzná látka		0,0006	21,0253	6,22E-09	Významný
Koncentrace		0,0003	8,2433	0,0004	Významný

## Protokol 4.32: Analýza rozptylu parametru $a_3$ pro kluzné látky a jejich koncentrace u MCC



### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : Sheet1  
 Data: Podle filtru  
 Plnivo = MCC  
 Sloupce Faktory X : Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y :  $a_3$

Počet dat 180  
 Počet prediktorů celkem 2  
 Počet faktorů 2  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 0,3807  
 Absolutní člen 0,2284  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

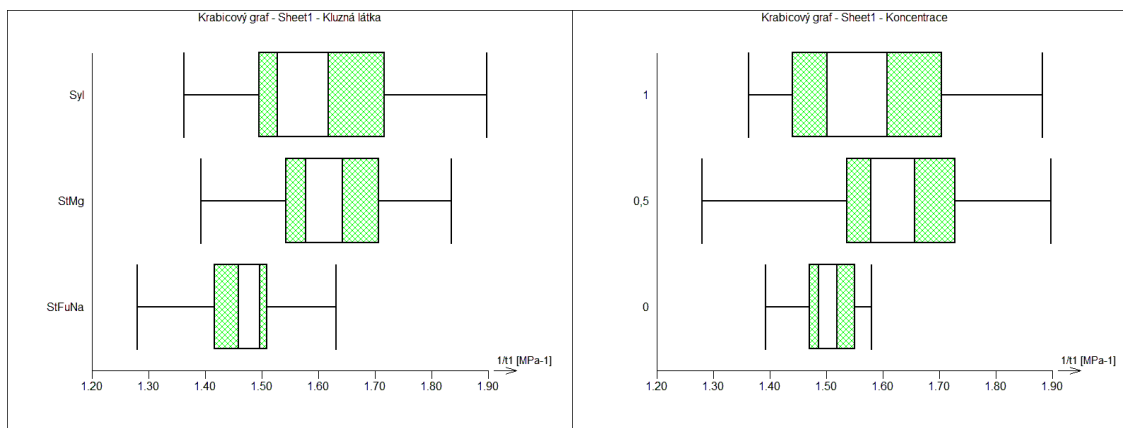
### Celková ANOVA

Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	179	0,0120	6,72E-05			
Vysvětlená variabilita	-1	0,0073		2,5769	2,34E-10	Významný
Reziduální variabilita	180	0,0047	2,61E-05			

### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Kluzná látka		0,0025	23,2264	1,06E-09	Významný
Koncentrace		0,0048	59,4645	1,49E-20	Významný

### Protokol 4.33: Analýza rozptylu parametru $1/t_1$ pro kluzné látky a jejich koncentrace u MCC



#### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : Sheet1  
 Data: Podle filtru  
 Plnivo = MCC  
 Sloupce Faktory X : Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y :  $1/t_1$

Počet dat 180  
 Počet prediktorů celkem 2  
 Počet faktorů 2  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 1,5640  
 Absolutní člen 0,9384  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

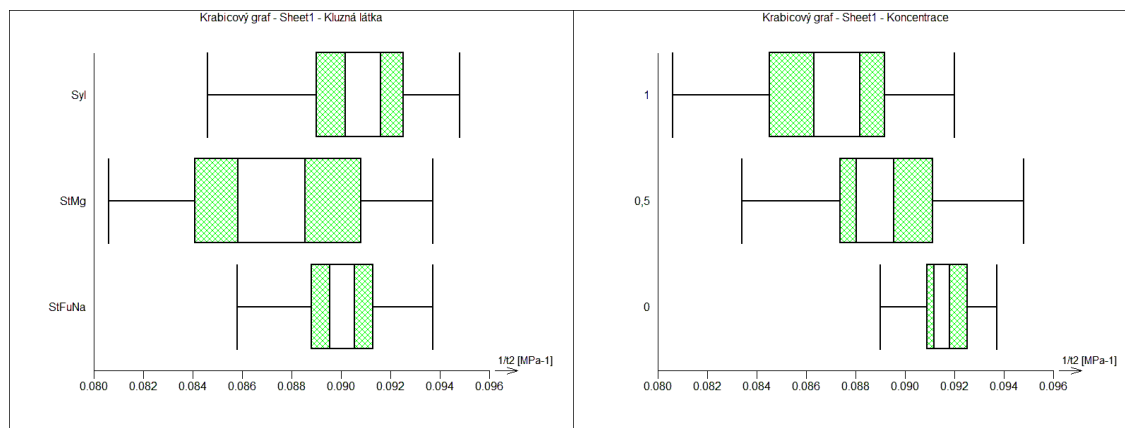
#### Celková ANOVA

Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	179	2,9966	0,0167			
Vysvětlená variabilita	-1	1,2230		1,6990	0,0002	Významný
Reziduální variabilita	180	1,7736	0,0099			

#### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Kluzná látka		0,7885	31,6016	1,73E-12	Významný
Koncentrace		0,4346	15,0110	9,35E-07	Významný

## Protokol 4.34: Analýza rozptylu parametru $1/t_2$ pro kluzné látky a jejich koncentrace u MCC



### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : Sheet1  
 Data: Podle filtru  
 Plnivo = MCC  
 Sloupce Faktory X : Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y :  $1/t_2$

Počet dat 180  
 Počet prediktorů celkem 2  
 Počet faktorů 2  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 0,0893  
 Absolutní člen 0,0536  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

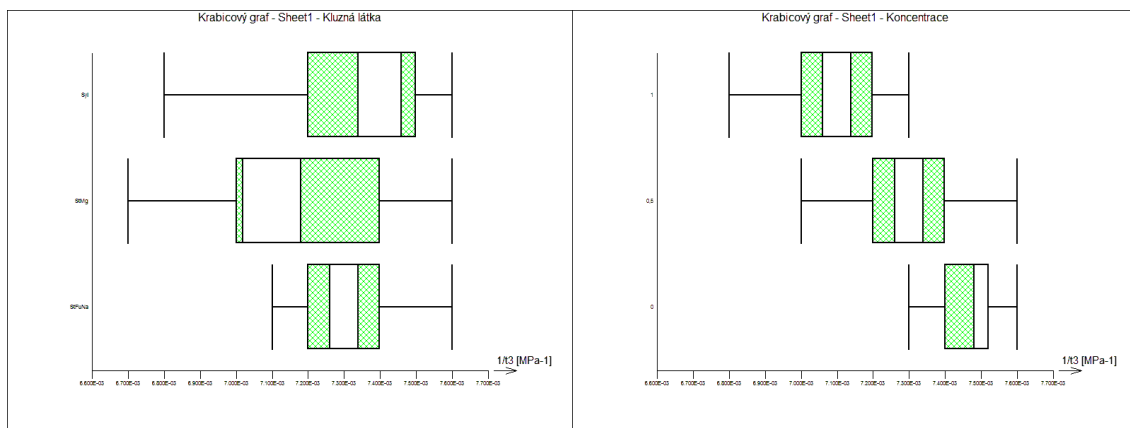
### Celková ANOVA

Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	179	0,0019	1,04E-05			
Vysvětlená variabilita	-1	0,0011		2,4503	1,71E-09	Významný
Reziduální variabilita	180	0,0008	4,23E-06			

### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Kluzná látka		0,0004	26,3513	9,17E-11	Významný
Koncentrace		0,0007	49,8164	6,05E-18	Významný

### Protokol 4.35: Analýza rozptylu parametru $1/t_3$ pro kluzné látky a jejich koncentrace u MCC



#### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : Sheet1  
 Data: Podle filtru  
 Plnivo = MCC  
 Sloupce Faktory X : Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y :  $1/t_3$

Počet dat 180  
 Počet prediktorů celkem 2  
 Počet faktorů 2  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 0,0073  
 Absolutní člen 0,0044  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

#### Celková ANOVA

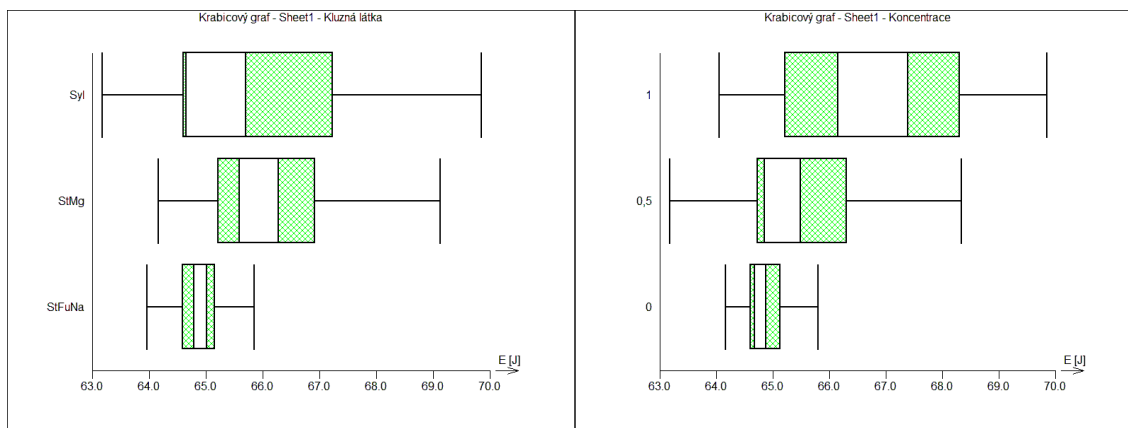
Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	179	8,05E-06	4,50E-08			
Vysvětlená variabilita	-1	5,39E-06		3,0494	1,61E-13	Významný
Reziduální variabilita	180	2,65E-06	1,47E-08			

#### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Kluzná látka		9,78E-07	12,2451	1,03E-05	Významný
Koncentrace		4,42E-06	107,5949	1,83E-31	Významný



## Protokol 4.36: Analýza rozptylu parametru E pro kluzné látky a jejich koncentrace u MCC



### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : Sheet1  
 Data: Podle filtru  
 Plnivo = MCC  
 Sloupce Faktory X : Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y : E

Počet dat 180  
 Počet prediktorů celkem 2  
 Počet faktorů 2  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 65,6886  
 Absolutní člen 39,4132  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

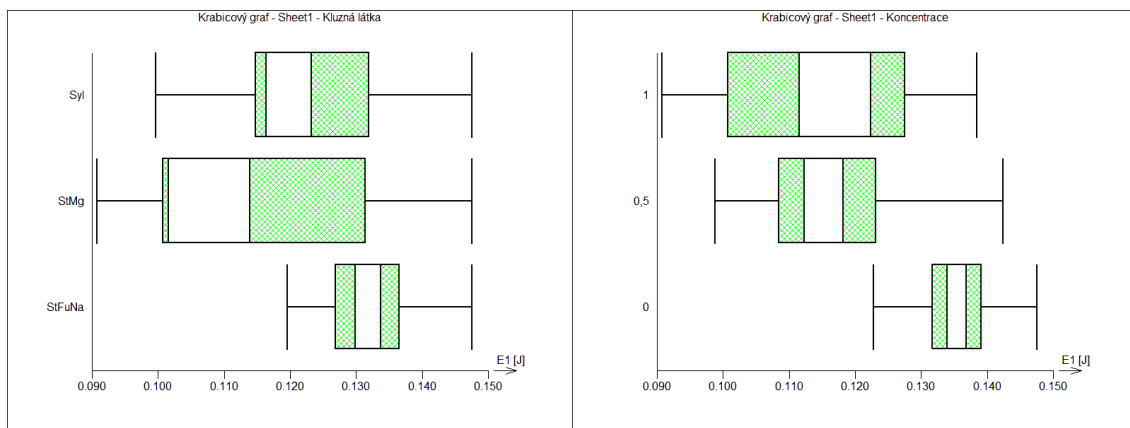
### Celková ANOVA

Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	179	371,1300	2,0734			
Vysvětlená variabilita	-1	163,1491		1,7944	4,76E-05	Významný
Reziduální variabilita	180	207,9808	1,1554			

### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Kluzná látka		51,1421	14,1445	1,97E-06	Významný
Koncentrace		112,0071	38,2545	1,43E-14	Významný

### Protokol 4.37: Analýza rozptylu parametru $E_1$ pro kluzné látky a jejich koncentrace u MCC



#### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : Sheet1  
 Data: Podle filtru  
 Plnivo = MCC  
 Sloupce Faktory X : Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y : E1

Počet dat 180  
 Počet prediktorů celkem 2  
 Počet faktorů 2  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 0,1227  
 Absolutní člen 0,0736  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

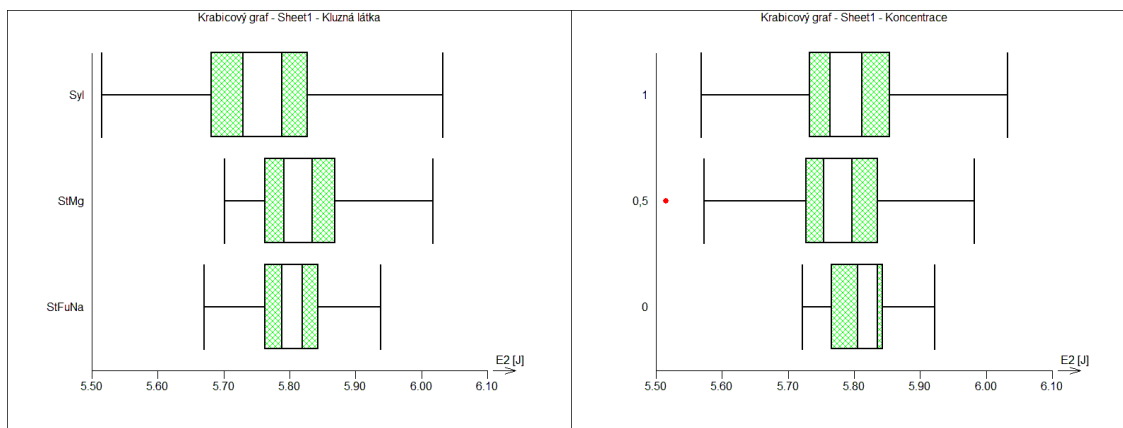
#### Celková ANOVA

Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	179	0,0365	0,0002			
Vysvětlená variabilita	-1	0,0248		3,1332	4,55E-14	Významný
Reziduální variabilita	180	0,0117	6,52E-05			

#### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Kluzná látka		0,0103	34,8665	1,59E-13	Významný
Koncentrace		0,0145	58,1270	3,35E-20	Významný

## Protokol 4.38: Analýza rozptylu parametru E<sub>2</sub> pro kluzné látky a jejich koncentrace u MCC



### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : Sheet1  
 Data: Podle filtru  
 Plnivo = MCC  
 Sloupce Faktory X : Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y : E2

Počet dat 180  
 Počet prediktorů celkem 2  
 Počet faktorů 2  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 5,7939  
 Absolutní člen 3,4763  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

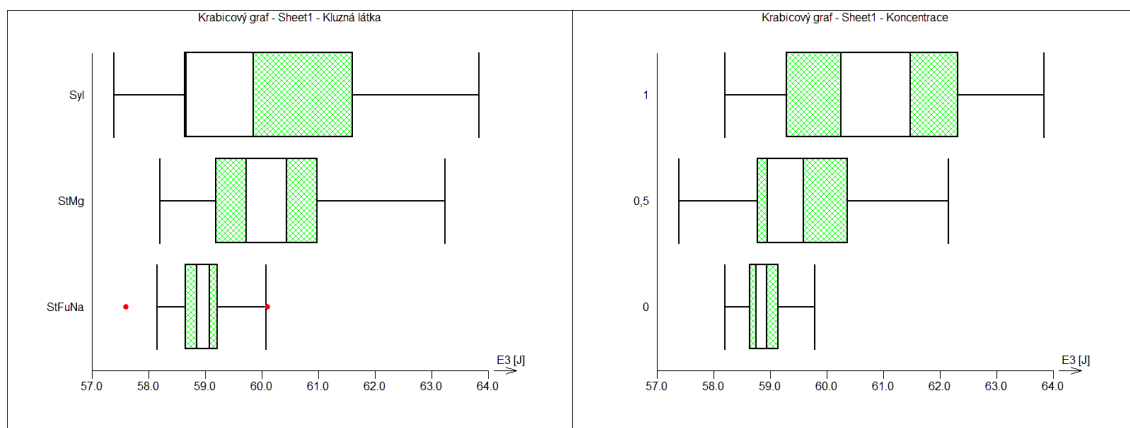
### Celková ANOVA

Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	179	1,8513	0,0103			
Vysvětlená variabilita	-1	0,1990		1,1267	0,1960	Nevýznamný
Reziduální variabilita	180	1,6523	0,0092			

### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Kluzná látka		0,1543	8,0457	0,0005	Významný
Koncentrace		0,0447	2,1906	0,1148	Nevýznamný

### Protokol 4.39: Analýza rozptylu parametru E<sub>3</sub> pro kluzné látky a jejich koncentrace u MCC



#### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : Sheet1  
 Data: Podle filtru  
 Plnivo = MCC  
 Sloupce Faktory X : Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y : E3

Počet dat 180  
 Počet prediktorů celkem 2  
 Počet faktorů 2  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 59,7721  
 Absolutní člen 35,8633  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

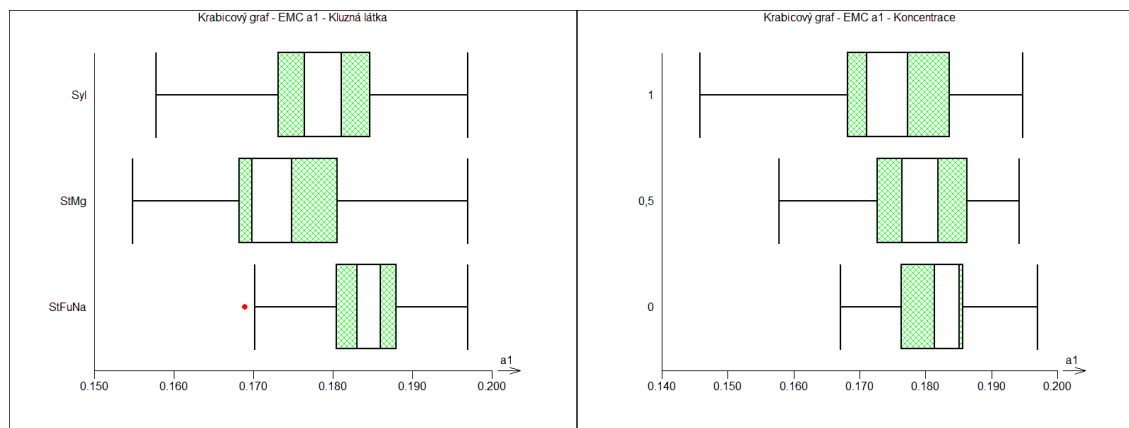
#### Celková ANOVA

Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	179	363,0874	2,0284			
Vysvětlená variabilita	-1	170,1102		1,8920	1,08E-05	Významný
Reziduální variabilita	180	192,9772	1,0721			

#### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Kluzná látka		53,4985	15,2932	7,34E-07	Významný
Koncentrace		116,6117	41,8708	1,17E-15	Významný

## Protokol 4.40: Analýza rozptylu parametru $a_1$ pro kluzné látky a jejich koncentrace u EMC



### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : EMC a1  
 Data: Podle filtru  
 Plnivo = EMC  
 Sloupce Faktory X : Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y : a1

Počet dat 180  
 Počet prediktorů celkem 2  
 Počet faktorů 2  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 0,1784  
 Absolutní člen 0,1071  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

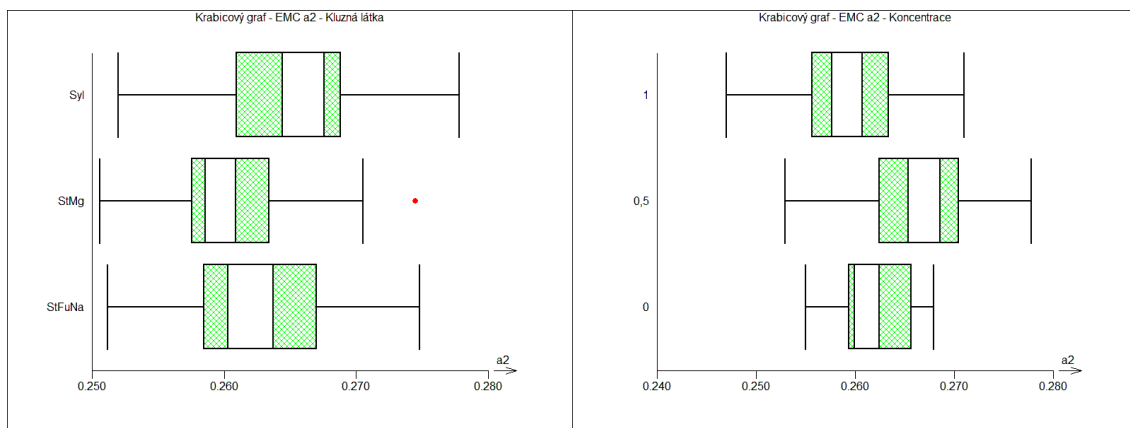
### Celková ANOVA

Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	179	0,0173	9,66E-05			
Vysvětlená variabilita	-1	0,0038		1,2927	0,0398	Významný
Reziduální variabilita	180	0,0134	7,47E-05			

### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Kluzná látka		0,0025	15,0891	8,74E-07	Významný
Koncentrace		0,0013	7,3249	0,0009	Významný

## Protokol 4.41: Analýza rozptylu parametru $a_2$ pro kluzné látky a jejich koncentrace u EMC



### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : EMC a2  
 Data: Podle filtru  
 Plnivo = EMC  
 Sloupce Faktory X : Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y : a2

Počet dat 180  
 Počet prediktorů celkem 2  
 Počet faktorů 2  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 0,2627  
 Absolutní člen 0,1576  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

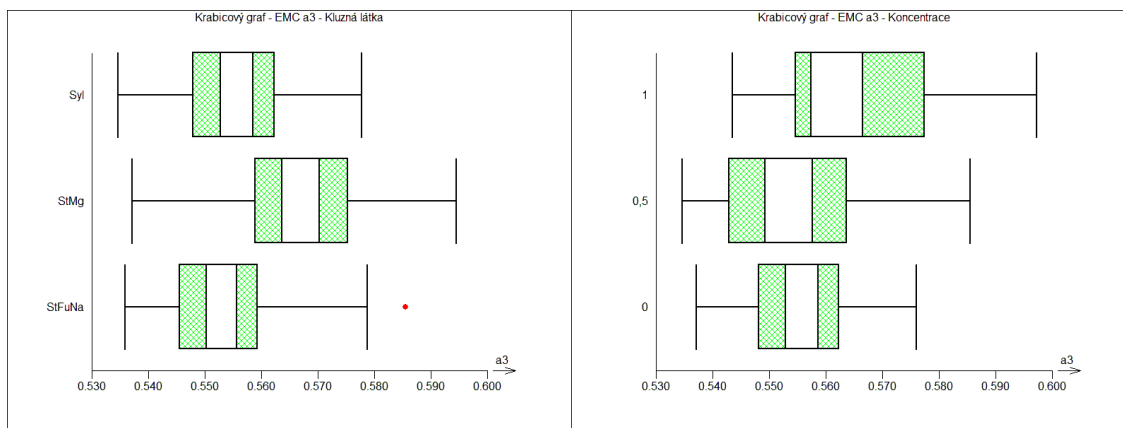
### Celková ANOVA

Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	179	0,0060	3,36E-05			
Vysvětlená variabilita	-1	0,0022		1,5782	0,0011	Významný
Reziduální variabilita	180	0,0038	2,13E-05			

### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Kluzná látka		0,0007	11,6451	1,75E-05	Významný
Koncentrace		0,0015	28,9595	1,25E-11	Významný

## Protokol 4.42: Analýza rozptylu parametru $a_3$ pro kluzné látky a jejich koncentrace u EMC



### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : EMC a3  
 Data: Podle filtru  
 Plnivo = EMC  
 Sloupce Faktory X : Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y : a3

Počet dat 180  
 Počet prediktorů celkem 2  
 Počet faktorů 2  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 0,5589  
 Absolutní člen 0,3353  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

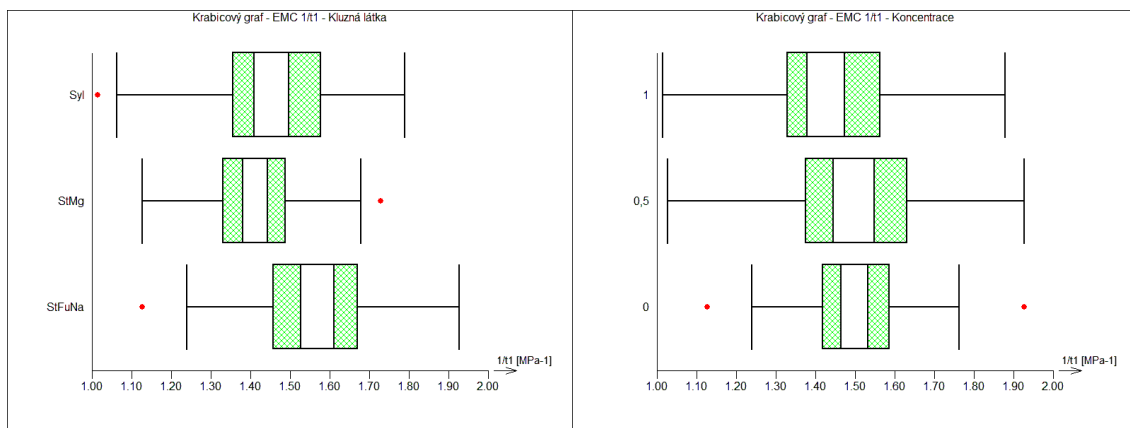
### Celková ANOVA

Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	179	0,0332	0,0002			
Vysvětlená variabilita	-1	0,0082		1,3367	0,0243	Významný
Reziduální variabilita	180	0,0250	0,0001			

### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Kluzná látka		0,0042	12,8149	6,26E-06	Významný
Koncentrace		0,0040	12,2054	1,07E-05	Významný

### Protokol 4.43: Analýza rozptylu parametru $1/t_1$ pro kluzné látky a jejich koncentrace u EMC



#### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : EMC 1/t1  
 Data: Podle filtru  
 Plnivo = EMC  
 Sloupce Faktory X : Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y : 1/t1

Počet dat 180  
 Počet prediktorů celkem 2  
 Počet faktorů 2  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 1,4750  
 Absolutní člen 0,8850  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

#### Celková ANOVA

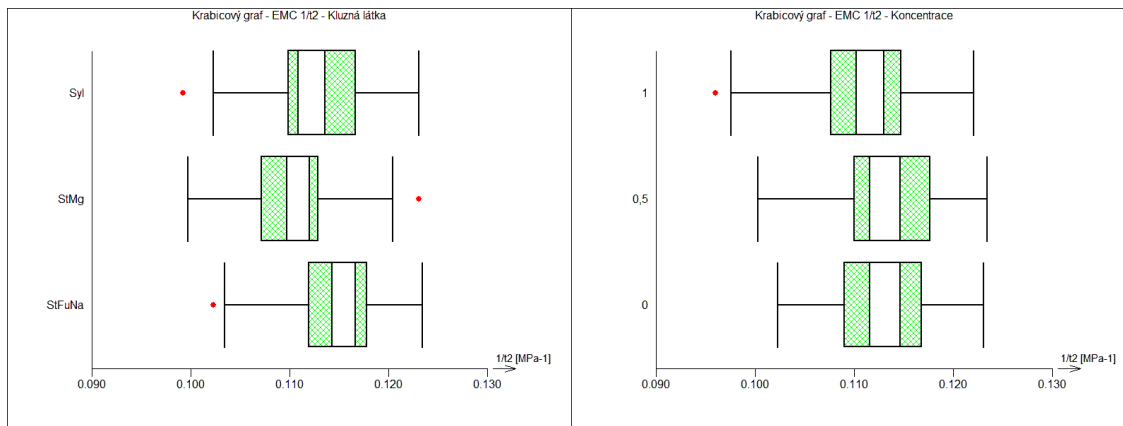
Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	179	6,3273	0,0353			
Vysvětlená variabilita	-1	0,6961		1,1299	0,1910	Nevýznamný
Reziduální variabilita	180	5,6312	0,0313			

#### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Kluzná látka		0,5154	7,8480	0,0005	Významný
Koncentrace		0,1807	2,6025	0,0769	Nevýznamný



## Protokol 4.44: Analýza rozptylu parametru $1/t_2$ pro kluzné látky a jejich koncentrace u EMC



### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : EMC 1/t2  
 Data: Podle filtru  
 Plnivo = EMC  
 Sloupce Faktory X : Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y : 1/t2

Počet dat 180  
 Počet prediktorů celkem 2  
 Počet faktorů 2  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 0,1124  
 Absolutní člen 0,0675  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

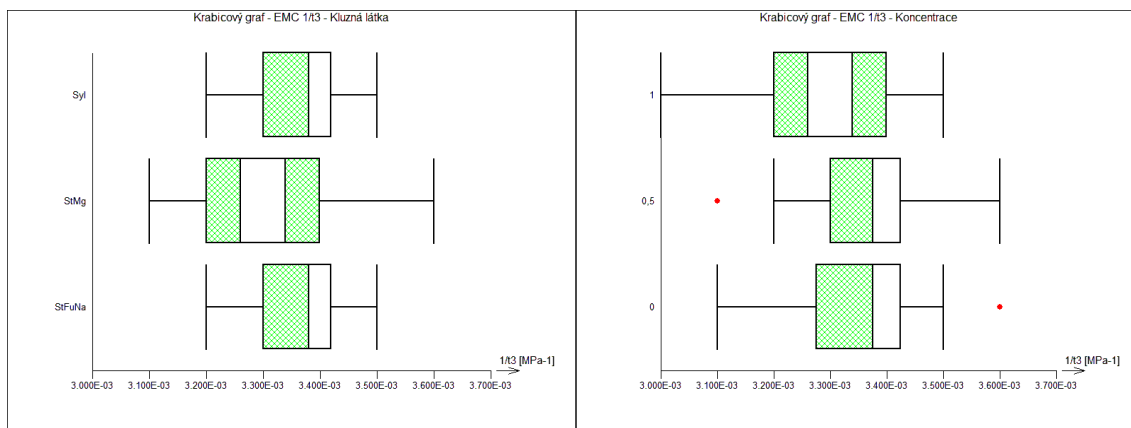
### Celková ANOVA

Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	179	0,0052	2,93E-05			
Vysvětlená variabilita	-1	0,0006		1,1410	0,1743	Nevýznamný
Reziduální variabilita	180	0,0046	2,57E-05			

### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Kluzná látka		0,0004	7,7395	0,0006	Významný
Koncentrace		0,0002	3,5178	0,0317	Významný

## Protokol 4.45: Analýza rozptylu parametru $1/t_3$ pro kluzné látky a jejich koncentrace u EMC



### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : EMC 1/t3  
 Data: Podle filtru  
 Plnivo = EMC  
 Sloupce Faktory X : Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y : 1/t3

Počet dat 180  
 Počet prediktorů celkem 2  
 Počet faktorů 2  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 0,0033  
 Absolutní člen 0,0020  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

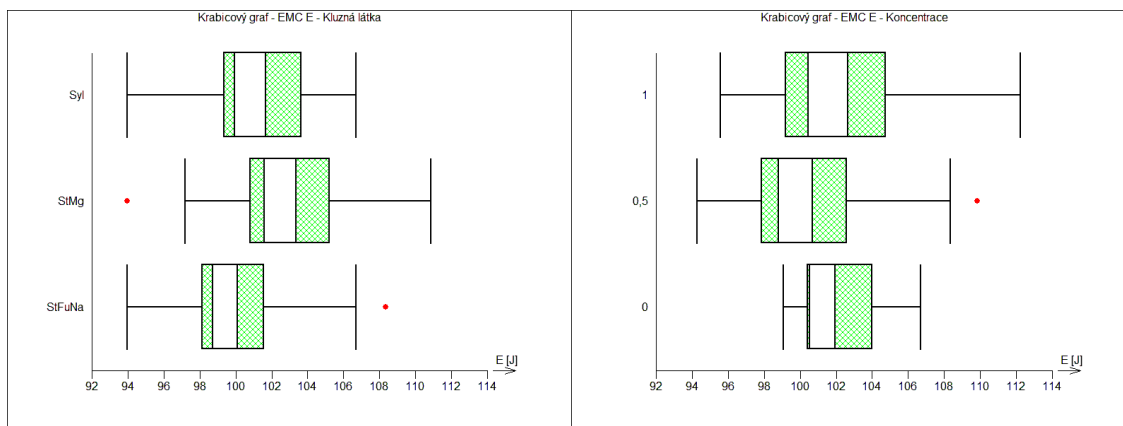
### Celková ANOVA

Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	179	2,64E-06	1,48E-08			
Vysvětlená variabilita	-1	3,58E-07		1,1629	0,1443	Nevýznamný
Reziduální variabilita	180	2,29E-06	1,27E-08			

### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Kluzná látka		2,10E-07	7,6428	0,0007	Významný
Koncentrace		1,47E-07	5,2286	0,0062	Významný

## Protokol 4.46: Analýza rozptylu parametru E pro kluzné látky a jejich koncentrace u EMC



### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : EMC E  
 Data: Podle filtru  
 Plnivo = EMC  
 Sloupce Faktory X : Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y : E

Počet dat 180  
 Počet prediktorů celkem 2  
 Počet faktorů 2  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 101,6030  
 Absolutní člen 60,9618  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

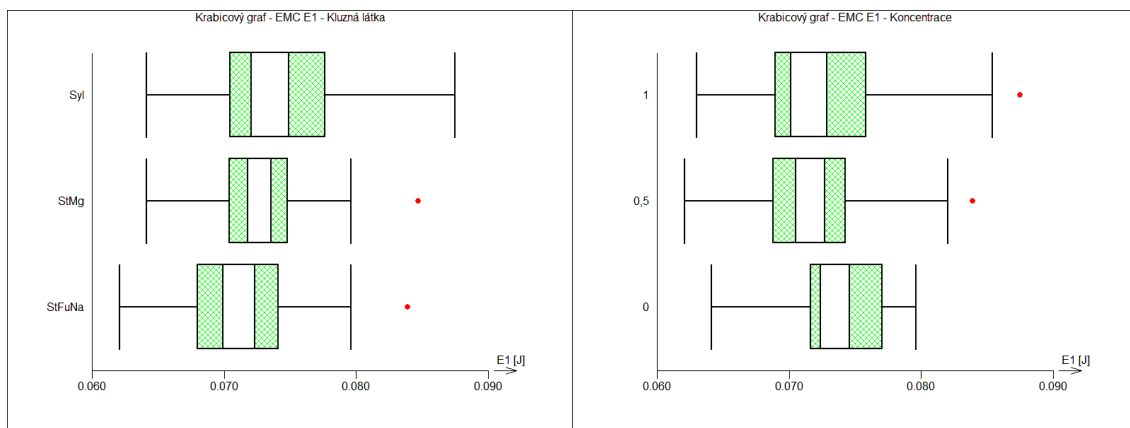
### Celková ANOVA

Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	179	2555,9334	14,2790			
Vysvětlená variabilita	-1	395,8130		1,1898	0,1131	Nevýznamný
Reziduální variabilita	180	2160,1204	12,0007			

### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Kluzná látka		253,2914	9,7350	9,67E-05	Významný
Koncentrace		142,5216	5,2263	0,0062	Významný

## Protokol 4.47: Analýza rozptylu parametru $E_1$ pro kluzné látky a jejich koncentrace u EMC



### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : EMC E1  
 Data: Podle filtru  
 Plnivo = EMC  
 Sloupce Faktory X : Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y : E1

Počet dat 180  
 Počet prediktorů celkem 2  
 Počet faktorů 2  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 0,0729  
 Absolutní člen 0,0437  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

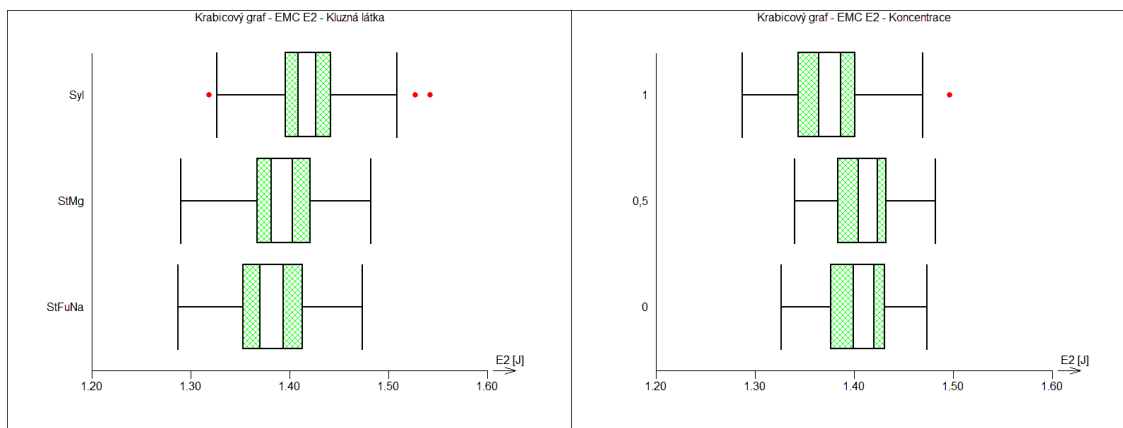
### Celková ANOVA

Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	179	0,0046	2,60E-05			
Vysvětlená variabilita	-1	0,0003		1,0632	0,3144	Nevýznamný
Reziduální variabilita	180	0,0044	2,44E-05			

### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Kluzná látka		0,0001	2,7470	0,0668	Nevýznamný
Koncentrace		0,0001	2,1867	0,1153	Nevýznamný

## Protokol 4.48: Analýza rozptylu parametru E<sub>2</sub> pro kluzné látky a jejich koncentrace u EMC



### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : EMC E2  
 Data: Podle filtru  
 Plnivo = EMC  
 Sloupce Faktory X : Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y : E2

Počet dat 180  
 Počet prediktorů celkem 2  
 Počet faktorů 2  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 1,3972  
 Absolutní člen 0,8383  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

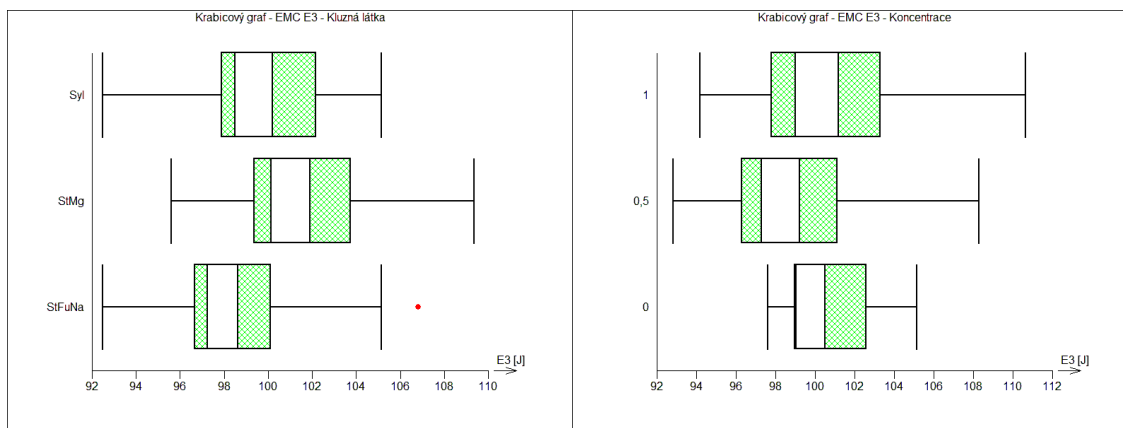
### Celková ANOVA

Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	179	0,3770	0,0021			
Vysvětlená variabilita	-1	0,0776		1,2661	0,0530	Nevýznamný
Reziduální variabilita	180	0,2994	0,0017			

### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Kluzná látka		0,0391	10,2403	6,14E-05	Významný
Koncentrace		0,0385	10,0587	7,23E-05	Významný

## Protokol 4.49: Analýza rozptylu parametru E<sub>3</sub> pro kluzné látky a jejich koncentrace u EMC



### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : EMC E3  
 Data: Podle filtru  
 Plnivo = EMC  
 Sloupce Faktory X : Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y : E3

Počet dat 180  
 Počet prediktorů celkem 2  
 Počet faktorů 2  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 100,1329  
 Absolutní člen 60,0798  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

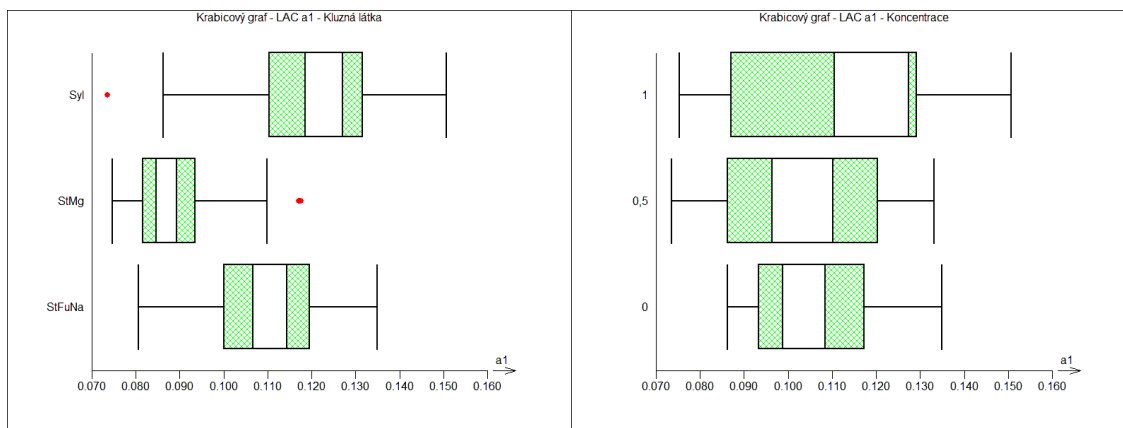
### Celková ANOVA

Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	179	2547,5050	14,2319			
Vysvětlená variabilita	-1	397,4096		1,1915	0,1114	Nevýznamný
Reziduální variabilita	180	2150,0954	11,9450			

### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Kluzná látka		251,5593	9,6967	0,0001	Významný
Koncentrace		145,8503	5,3745	0,0054	Významný

## Protokol 4.50: Analýza rozptylu parametru $a_1$ pro kluzné látky a jejich koncentrace u LAC



### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : LAC a1  
 Data: Podle filtru  
 Plnivo = LAC  
 Sloupce Faktory X : Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y : a1

Počet dat 180  
 Počet prediktorů celkem 2  
 Počet faktorů 2  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 0,1072  
 Absolutní člen 0,0643  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

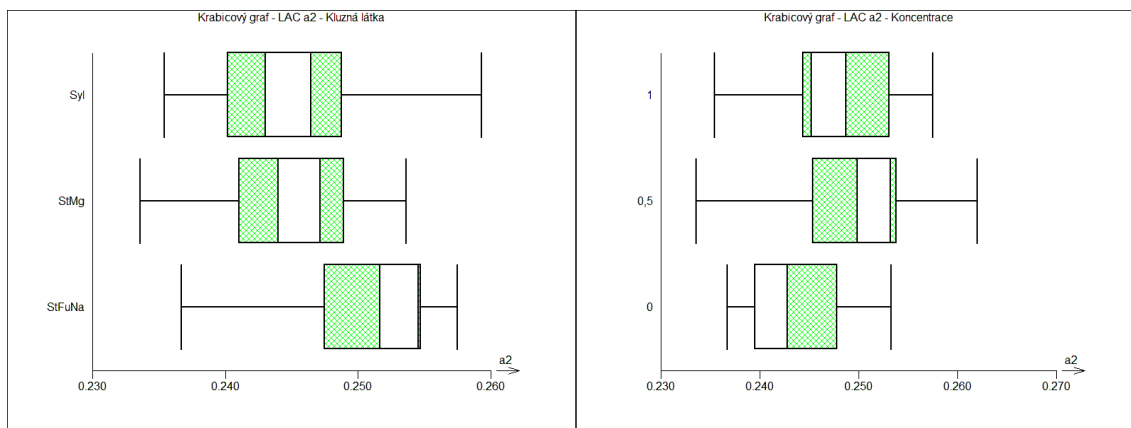
### Celková ANOVA

Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	179	0,0655	0,0004			
Vysvětlená variabilita	-1	0,0286		1,7834	5,62E-05	Významný
Reziduální variabilita	180	0,0369	0,0002			

### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Kluzná látka		0,0258	57,4980	4,91E-20	Významný
Koncentrace		0,0028	3,9105	0,0218	Významný

## Protokol 4.51: Analýza rozptylu parametru $a_2$ pro kluzné látky a jejich koncentrace u LAC



### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : LAC a2  
 Data: Podle filtru  
 Plnivo = LAC  
 Sloupce Faktory X : Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y : a2

Počet dat 180  
 Počet prediktorů celkem 2  
 Počet faktorů 2  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 0,2466  
 Absolutní člen 0,1479  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

### Celková ANOVA

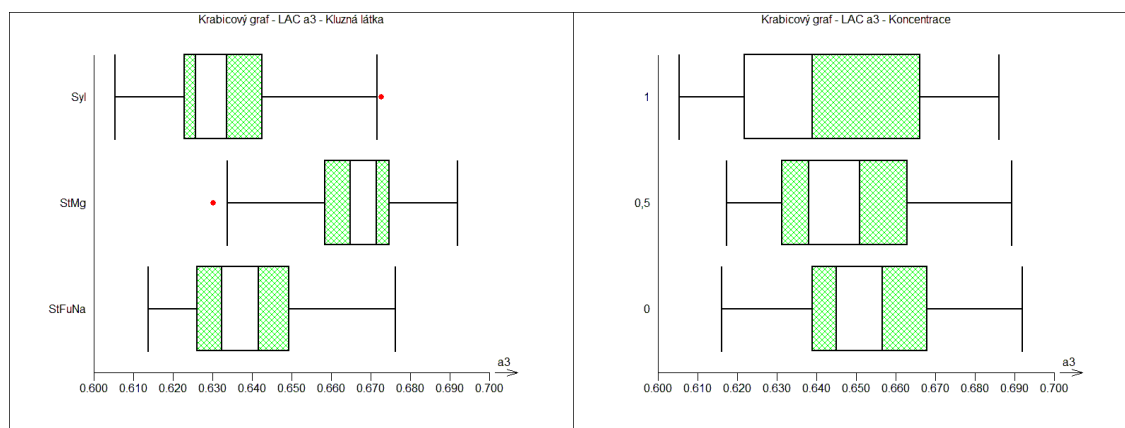
Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	179	0,0096	5,35E-05			
Vysvětlená variabilita	-1	0,0029		1,4454	0,0065	Významný
Reziduální variabilita	180	0,0067	3,70E-05			

### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Kluzná látka		0,0011	11,8448	1,47E-05	Významný
Koncentrace		0,0018	20,2576	1,16E-08	Významný



## Protokol 4.52: Analýza rozptylu parametru $a_3$ pro kluzné látky a jejich koncentrace u LAC



### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : LAC a3  
 Data: Podle filtru  
 Plnivo = LAC  
 Sloupce Faktory X : Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y : a3

Počet dat 180  
 Počet prediktorů celkem 2  
 Počet faktorů 2  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 0,6462  
 Absolutní člen 0,3877  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

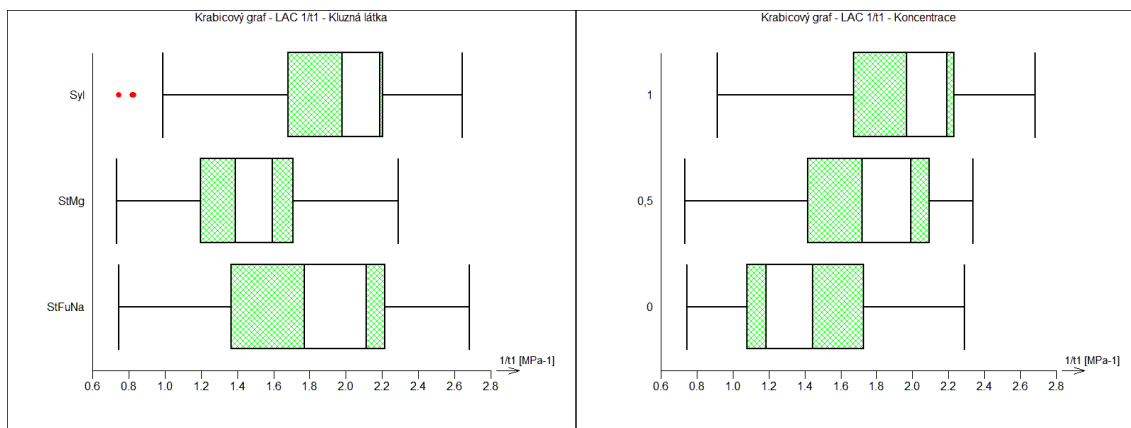
### Celková ANOVA

Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	179	0,0818	0,0005			
Vysvětlená variabilita	-1	0,0322		1,6587	0,0004	Významný
Reziduální variabilita	180	0,0496	0,0003			

### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Kluzná látka		0,0288	48,2540	1,66E-17	Významný
Koncentrace		0,0033	3,7734	0,0248	Významný

### Protokol 4.53: Analýza rozptylu parametru $1/t_1$ pro kluzné látky a jejich koncentrace u LAC



#### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : LAC 1/t1  
 Data: Podle filtru  
 Plnivo = LAC  
 Sloupce Faktory X : Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y : 1/t1

Počet dat 180  
 Počet prediktorů celkem 2  
 Počet faktorů 2  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 1,7156  
 Absolutní člen 1,0293  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

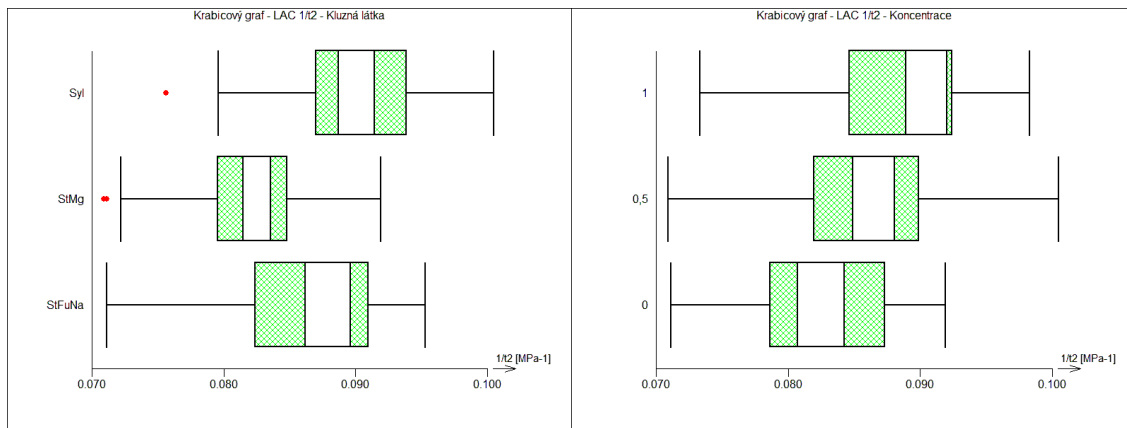
#### Celková ANOVA

Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	179	41,7442	0,2332			
Vysvětlená variabilita	-1	14,5583		1,5441	0,0018	Významný
Reziduální variabilita	180	27,1859	0,1510			

#### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Kluzná látka		6,1312	15,2363	7,71E-07	Významný
Koncentrace		8,4271	22,3850	2,08E-09	Významný

## Protokol 4.54: Analýza rozptylu parametru $1/t_2$ pro kluzné látky a jejich koncentrace u LAC



### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : LAC 1/t2  
 Data: Podle filtru  
 Plnivo = LAC  
 Sloupce Faktory X : Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y : 1/t2

Počet dat 180  
 Počet prediktorů celkem 2  
 Počet faktorů 2  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 0,0858  
 Absolutní člen 0,0515  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

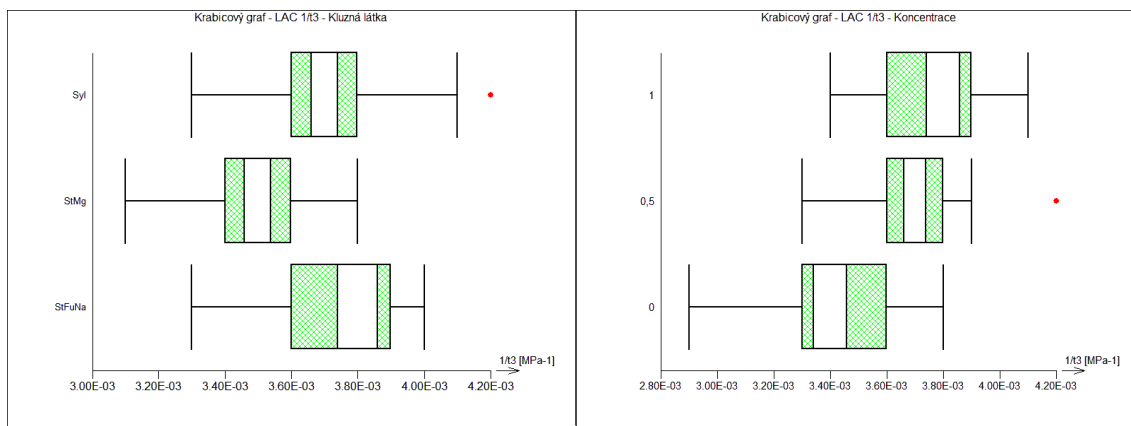
### Celková ANOVA

Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	179	0,0083	0,0000			
Vysvětlená variabilita	-1	0,0030		1,5765	0,0011	Významný
Reziduální variabilita	180	0,0053	0,0000			

### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Kluzná látka		0,0018	25,1681	2,30E-10	Významný
Koncentrace		0,0012	14,4942	1,46E-06	Významný

## Protokol 4.55: Analýza rozptylu parametru $1/t_3$ pro kluzné látky a jejich koncentrace u LAC



### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : LAC 1/t3  
 Data: Podle filtru  
 Plnivo = LAC  
 Sloupce Faktory X : Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y : 1/t3

Počet dat 180  
 Počet prediktorů celkem 2  
 Počet faktorů 2  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 0,0036  
 Absolutní člen 0,0022  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

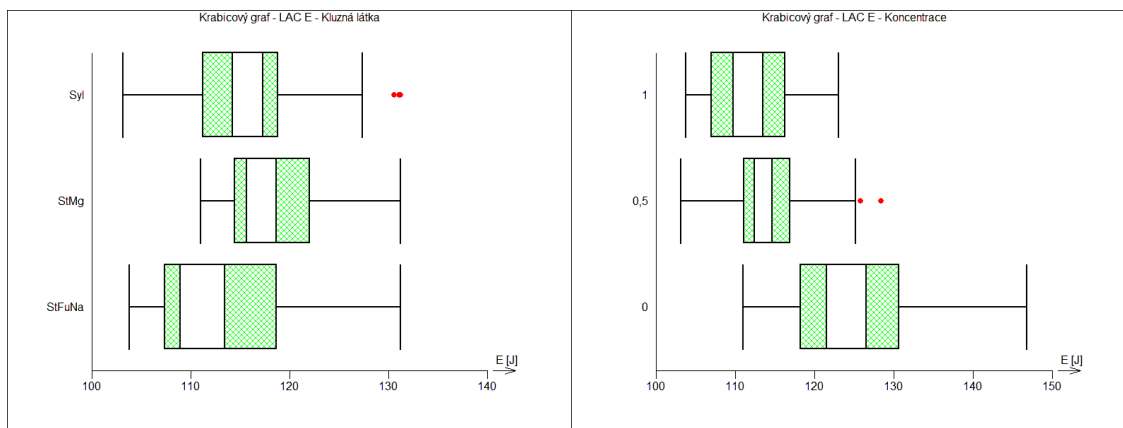
### Celková ANOVA

Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	179	9,97E-06	5,57E-08			
Vysvětlená variabilita	-1	4,21E-06		1,7393	0,0001	Významný
Reziduální variabilita	180	5,77E-06	3,20E-08			

### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Kluzná látka		9,88E-07	9,7354	9,67E-05	Významný
Koncentrace		3,22E-06	42,1759	9,51E-16	Významný

## Protokol 4.56: Analýza rozptylu parametru E pro kluzné látky a jejich koncentrace u LAC



### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : LAC E  
 Data: Podle filtru  
 Plnivo = LAC  
 Sloupce Faktory X : Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y : E

Počet dat 180  
 Počet prediktorů celkem 2  
 Počet faktorů 2  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 116,8501  
 Absolutní člen 70,1101  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

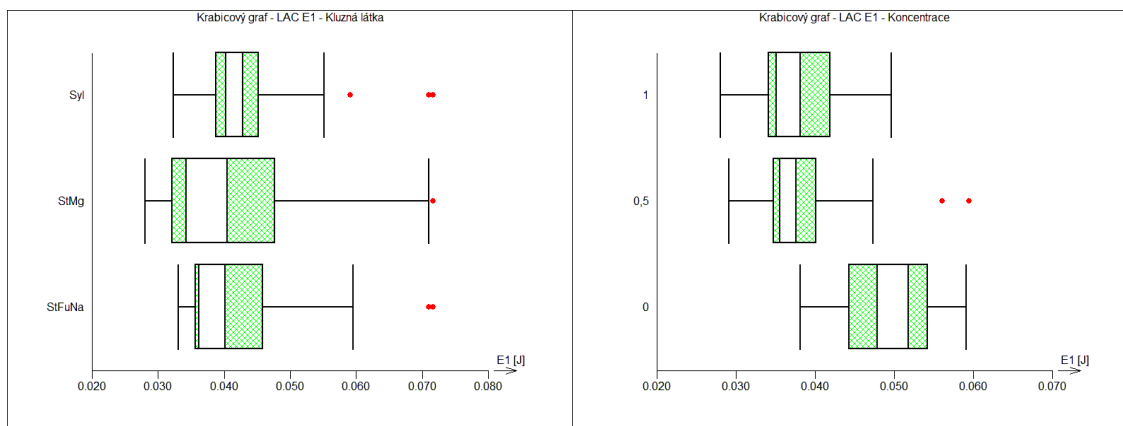
### Celková ANOVA

Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	179	13021,2725	72,7445			
Vysvětlená variabilita	-1	5882,5281		1,8342	2,61E-05	Významný
Reziduální variabilita	180	7138,7443	39,6597			

### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Kluzná látka		549,1932	3,8970	0,0220	Významný
Koncentrace		5333,3349	61,3949	4,70E-21	Významný

## Protokol 4.57: Analýza rozptylu parametru $E_1$ pro kluzné látky a jejich koncentrace u LAC



### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : LAC E1  
 Data: Podle filtru  
 Plnivo = LAC  
 Sloupce Faktory X : Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y : E1

Počet dat 180  
 Počet prediktorů celkem 2  
 Počet faktorů 2  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 0,0424  
 Absolutní člen 0,0254  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

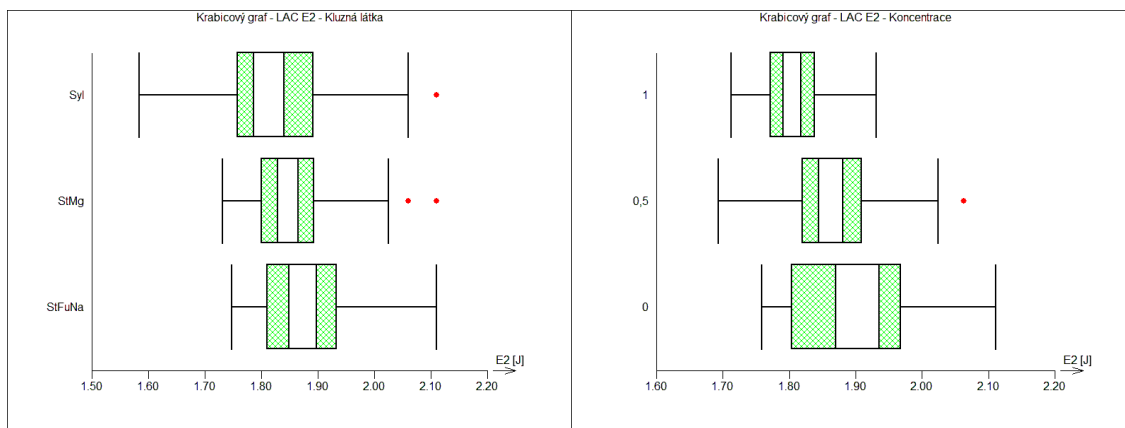
### Celková ANOVA

Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	179	0,0189	0,0001			
Vysvětlená variabilita	-1	0,0078		1,7180	0,0001	Významný
Reziduální variabilita	180	0,0111	6,15E-05			

### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Kluzná látka		0,0002	1,0724	0,3444	Nevýznamný
Koncentrace		0,0076	59,6661	1,32E-20	Významný

## Protokol 4.58: Analýza rozptylu parametru E<sub>2</sub> pro kluzné látky a jejich koncentrace u LAC



### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : LAC E2  
 Data: Podle filtru  
 Plnivo = LAC  
 Sloupce Faktory X : Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y : E2

Počet dat 180  
 Počet prediktorů celkem 2  
 Počet faktorů 2  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 1,8536  
 Absolutní člen 1,1121  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

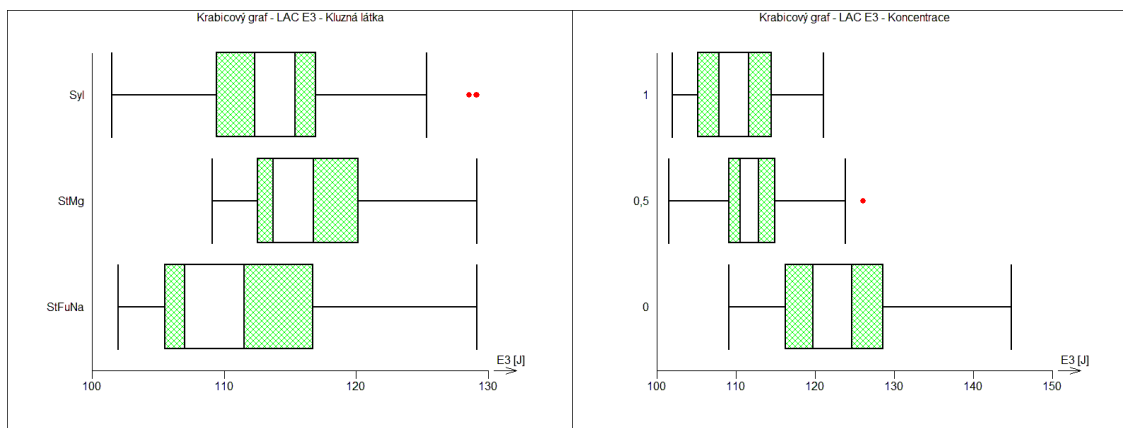
### Celková ANOVA

Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	179	1,7313	0,0097			
Vysvětlená variabilita	-1	0,4210		1,3287	0,0266	Významný
Reziduální variabilita	180	1,3103	0,0073			

### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Kluzná látka		0,1176	6,4474	0,0020	Významný
Koncentrace		0,3035	18,8087	3,82E-08	Významný

## Protokol 4.59: Analýza rozptylu parametru E<sub>3</sub> pro kluzné látky a jejich koncentrace u LAC



### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : LAC E3  
 Data: Podle filtru  
 Plnivo = LAC  
 Sloupce Faktory X : Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y : E3

Počet dat 180  
 Počet prediktorů celkem 2  
 Počet faktorů 2  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 114,9542  
 Absolutní člen 68,9725  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

### Celková ANOVA

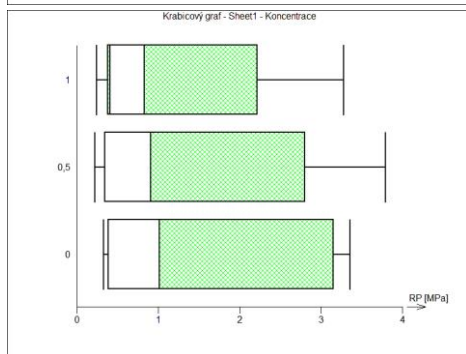
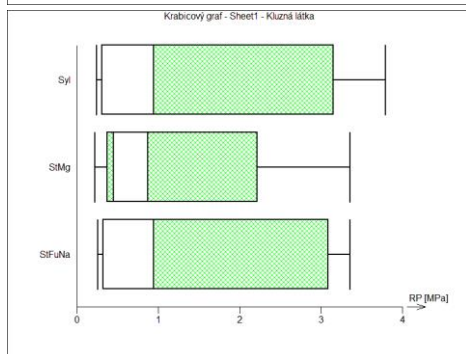
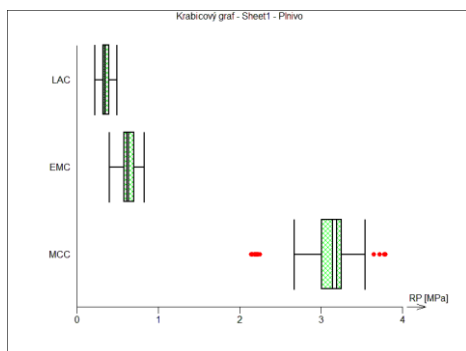
Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	179	12858,9604	71,8378			
Vysvětlená variabilita	-1	5801,6845		1,8323	2,69E-05	Významný
Reziduální variabilita	180	7057,2760	39,2071			

### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Kluzná látka		554,2326	3,9862	0,0202	Významný
Koncentrace		5247,4519	61,0128	5,90E-21	Významný



Protokol 4.60: Vliv typu plniva a typu a koncentrace kluzných látek na radiální pevnost tablet lisovaných z MCC, EMC a LAC.



Název úlohy : Sheet1  
 Data: Všechna  
 Sloupce Faktory X : Plnivo  
 Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y : RP

Počet dat 540  
 Počet prediktorů celkem 3  
 Počet faktorů 3  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 1,3584  
 Absolutní člen 0,6792  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Plnivo 3  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

Celková ANOVA

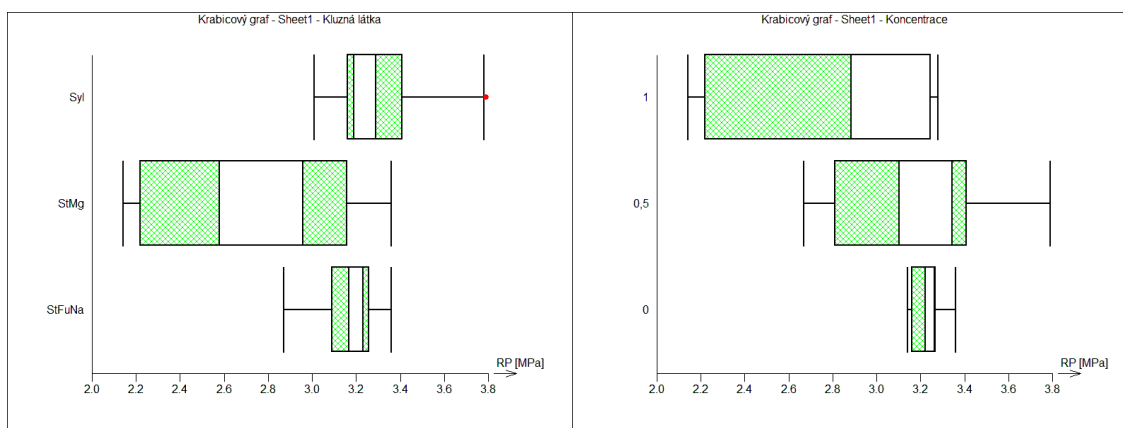
Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	539	827,4231	1,5351			
Vysvětlená variabilita	0	767,0976		13,7160	0	Významný
Reziduální variabilita	539	60,3255	0,1119			

ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Plnivo		800,1852	7887,8954	0	Významný
Kluzná látka		3,7100	1,2093	0,2992	Nevýznamný
Koncentrace		3,5530	1,1579	0,3149	Nevýznamný

Vícefaktorová ANOVA

## Protokol 4.61: Vliv kluzných látek na radiální pevnost tablet lisovaných z MCC



### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : Sheet1  
 Data: Podle filtru  
 Plnivo = MCC  
 Sloupce Faktory X : Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y : RP

Počet dat 180  
 Počet prediktorů celkem 2  
 Počet faktorů 2  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 3,0716  
 Absolutní člen 1,8429  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

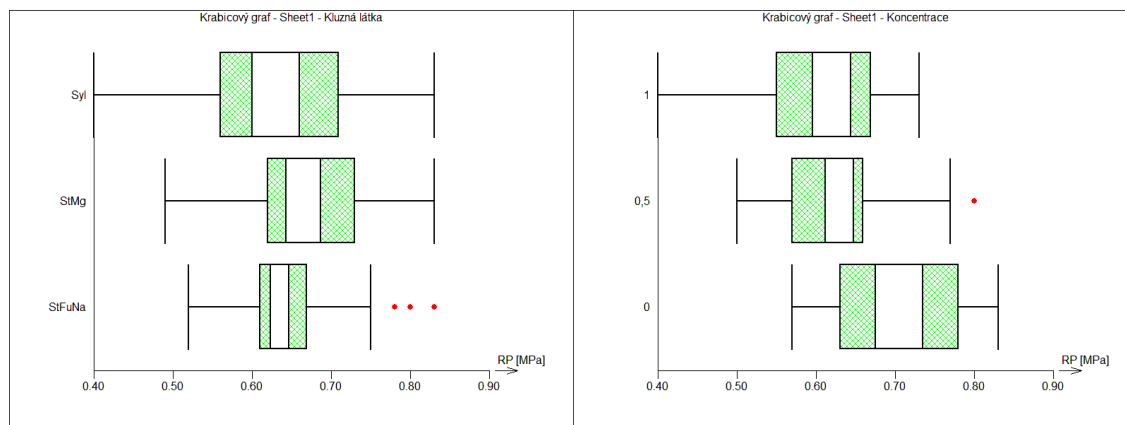
### Celková ANOVA

Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	179	25,2104	0,1408			
Vysvětlená variabilita	-1	17,1364		3,1399	4,12E-14	Významný
Reziduální variabilita	180	8,0739	0,0449			

### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Kluzná látka		10,7778	66,0887	3,01E-22	Významný
Koncentrace		6,3587	29,8510	6,37E-12	Významný

## Protokol 4.62: Vliv kluzných látek na radiální pevnost tablet lisovaných z EMC



### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : Sheet1  
 Data: Podle filtru  
 Plnivo = EMC  
 Sloupce Faktory X : Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y : RP

Počet dat 180  
 Počet prediktorů celkem 2  
 Počet faktorů 2  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 0,6491  
 Absolutní člen 0,3895  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

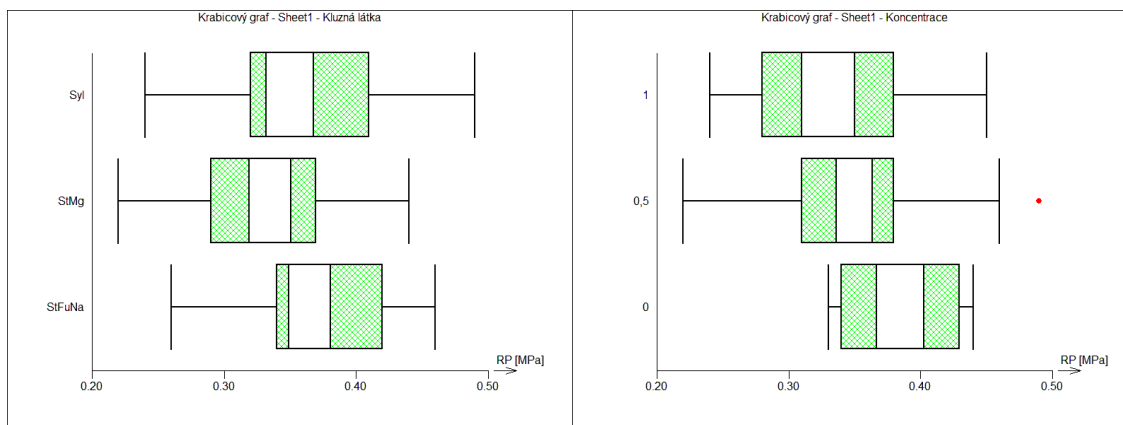
### Celková ANOVA

Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	179	1,3747	0,0077			
Vysvětlená variabilita	-1	0,3630		1,3664	0,0171	Významný
Reziduální variabilita	180	1,0116	0,0056			

### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Kluzná látka		0,0446	2,9679	0,0539	Nevýznamný
Koncentrace		0,3184	26,6781	7,13E-11	Významný

## Protokol 4.63: Vliv kluzných látek na radiální pevnost tablet lisovaných z LAC



### Vícefaktorová ANOVA

Název úlohy : Sheet1  
 Data: Podle filtru  
 Plnivo = LAC  
 Sloupce Faktory X : Kluzná látka  
 Koncentrace  
 Sloupec Odezva Y : RP

Počet dat 180  
 Počet prediktorů celkem 2  
 Počet faktorů 2  
 Počet proměnných 0  
 Průměr Y 0,3547  
 Absolutní člen 0,2128  
 Hladina významnosti 0,05

Počty úrovní  
 Kluzná látka 3  
 Koncentrace 3

### Celková ANOVA

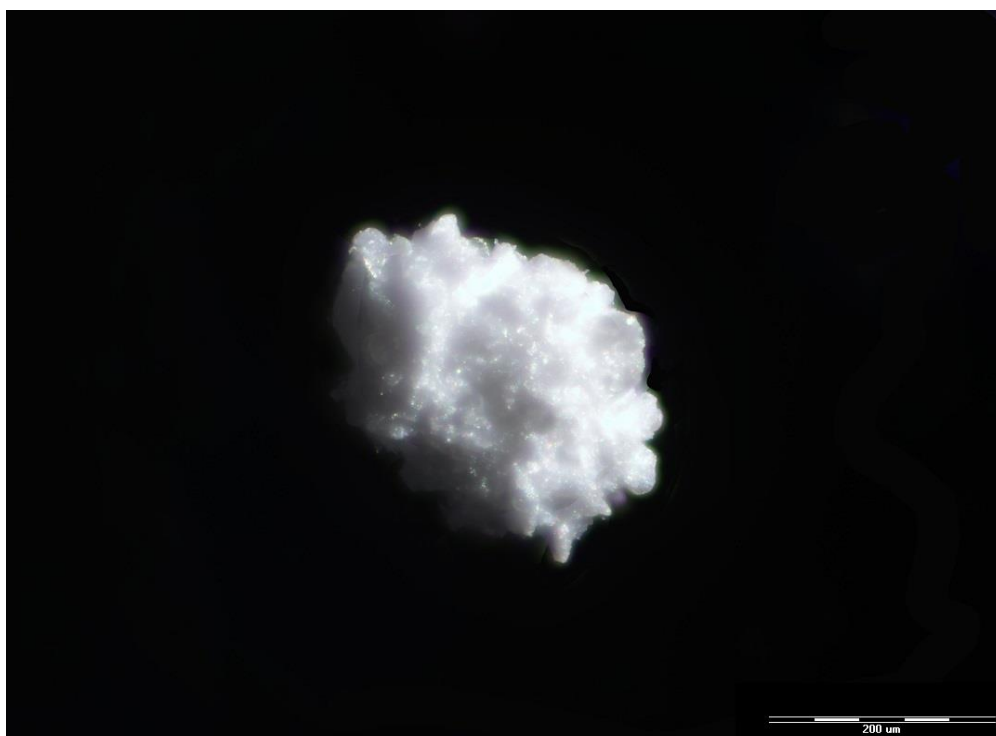
Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	179	0,6529	0,0036			
Vysvětlená variabilita	-1	0,1609		1,3345	0,0249	Významný
Reziduální variabilita	180	0,4919	0,0027			

### ANOVA pro jednotlivé faktory

Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Kluzná látka		0,0601	8,9716	0,0002	Významný
Koncentrace		0,1008	16,1661	3,49E-07	Významný

## 4.5. Obrázky

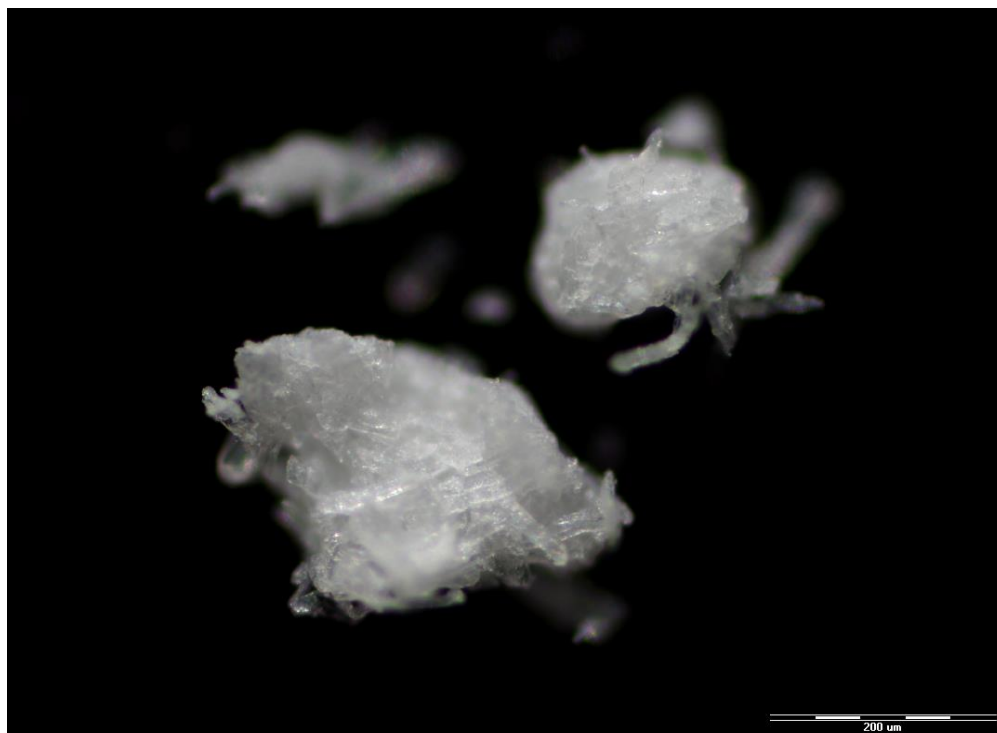
Obrázek 4.1: Mikroskopický snímek hydrogenfosforečnanu vápenatého Emcompress, zvětšení 10x



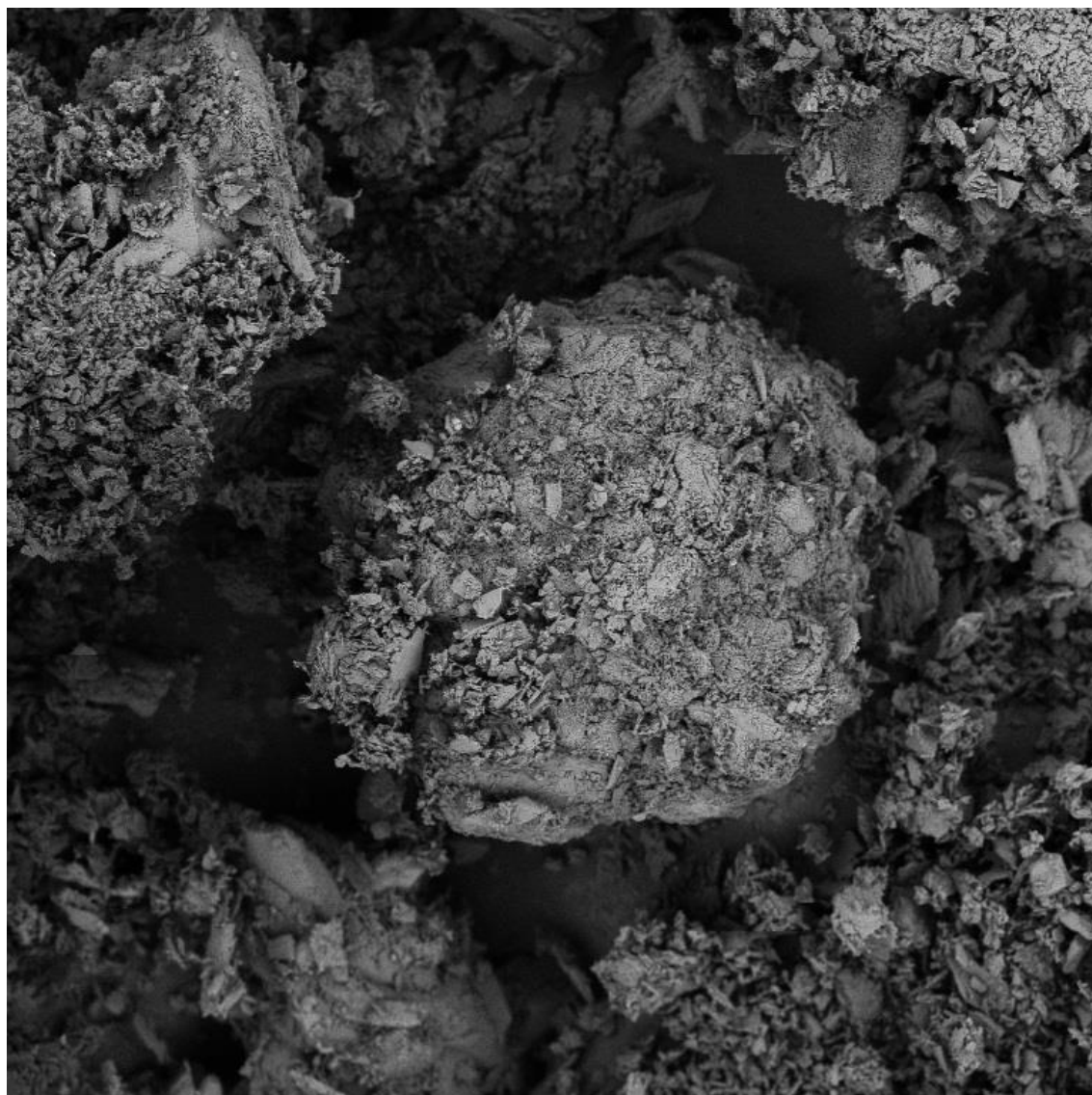
Obrázek 4.2: Mikroskopický snímek laktosy Lactochem Fine Crystals, zvětšení 10x



Obrázek 4.3: Mikroskopický snímek mikrokrystalické celulosy Avicel PH-200, zvětšení 10x



Obrázek 4.4: SEM snímek hydrogenfosforečnanu vápenatého Emcompress, zvětšení 1000x, 5 kV, BSE detektor



SEM HV: 5.00 kV

SEM MAG: 1.00 kx



MIRAX TESCAN

View field: 216.7  $\mu\text{m}$

Det: BSE

50  $\mu\text{m}$

Date(m/d/y): 10/29/14

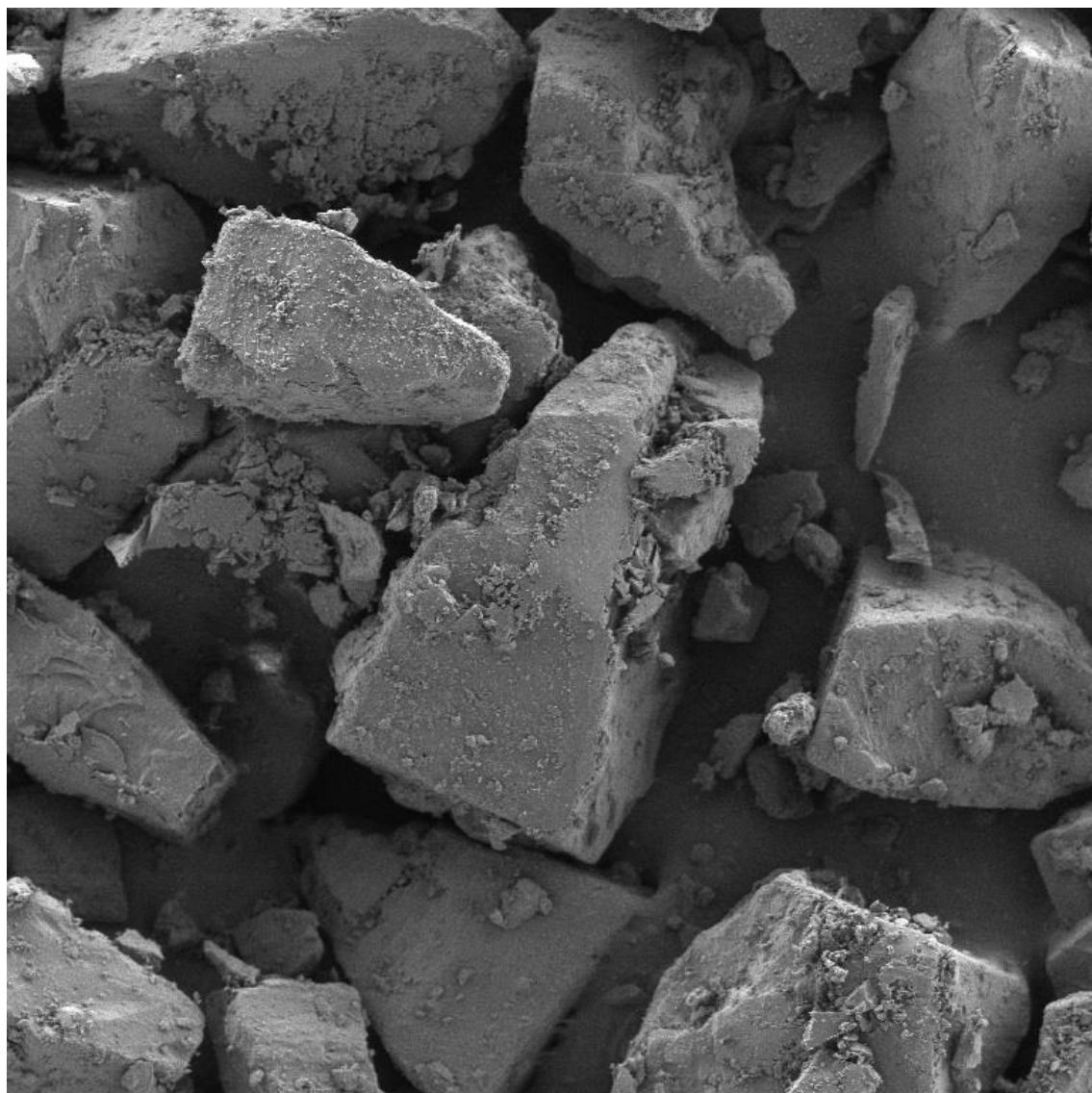
Name: Emcompress 1000krat

Zentiva



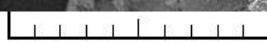


Obrázek 4.5: SEM snímek laktosy Lactochem Fine Crystals, zvětšení 500x, 5 kV, SE detektor



SEM HV: 5.00 kV

SEM MAG: 500 x



MIRAX TESCAN

View field: 433.4  $\mu\text{m}$

Det: SE

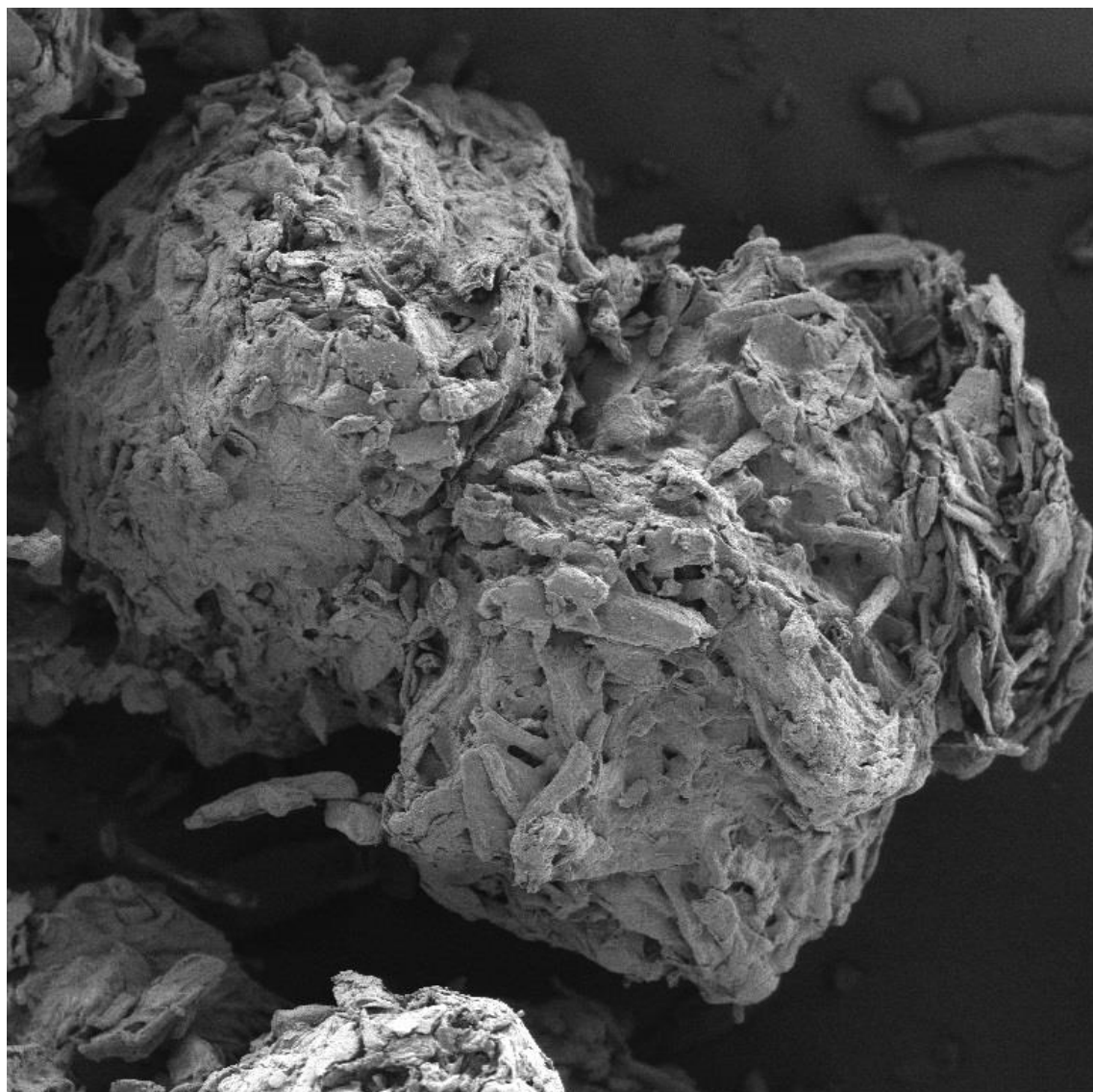
100  $\mu\text{m}$

Date(m/d/y): 10/29/14

Name: Lactose 500krat SE

Zentiva 

Obrázek 4.6: SEM snímek mikrokrytalické celulosy Avicel PH-200, zvětšení 400x, 5 kV, SE detektor



SEM HV: 5.00 kV

SEM MAG: 400 x

View field: 541.7  $\mu\text{m}$

Det: SE

100  $\mu\text{m}$

Date(m/d/y): 10/29/14

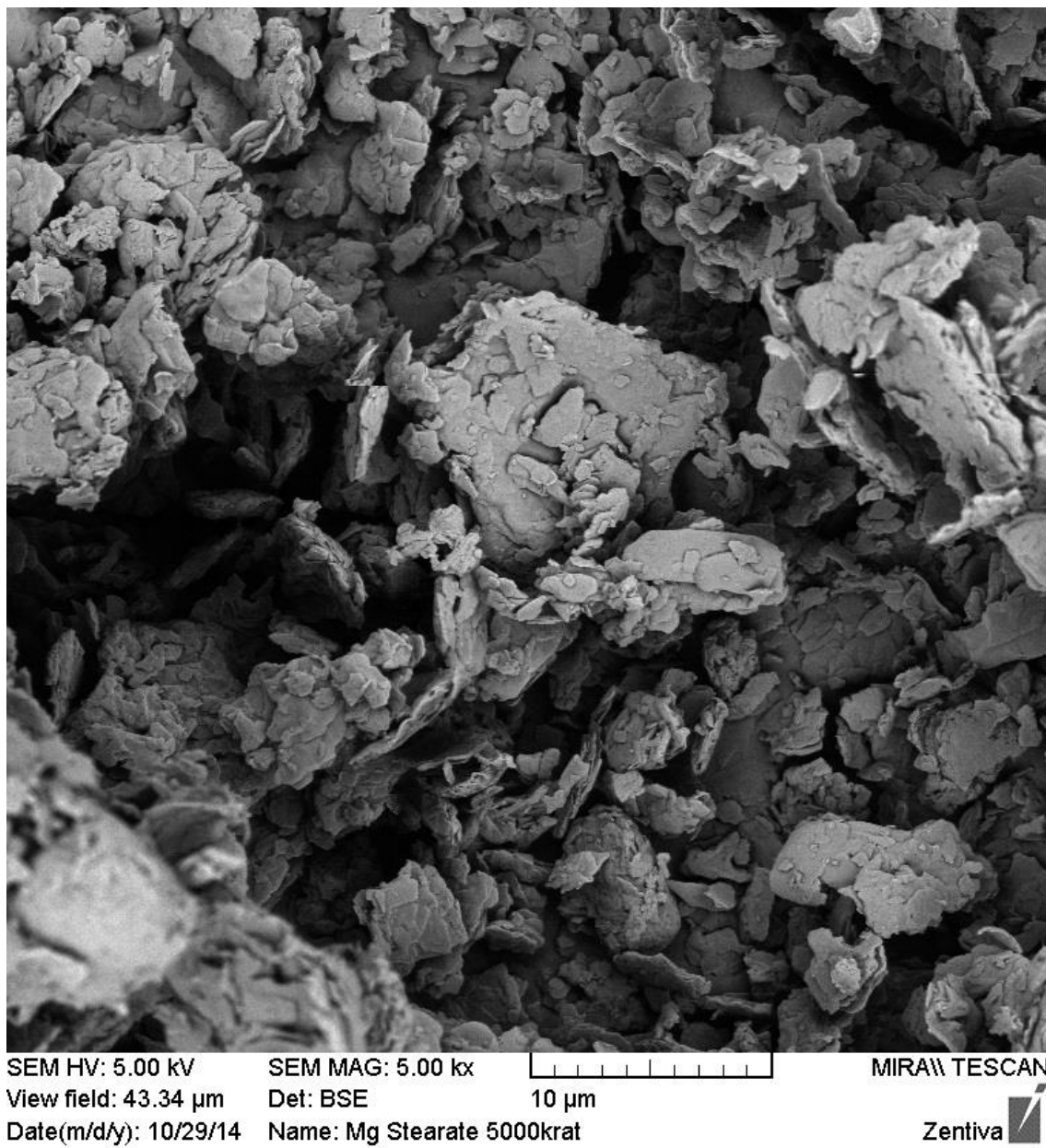
Name: Avicel PH-200 400krat

MIRAM TESCAN

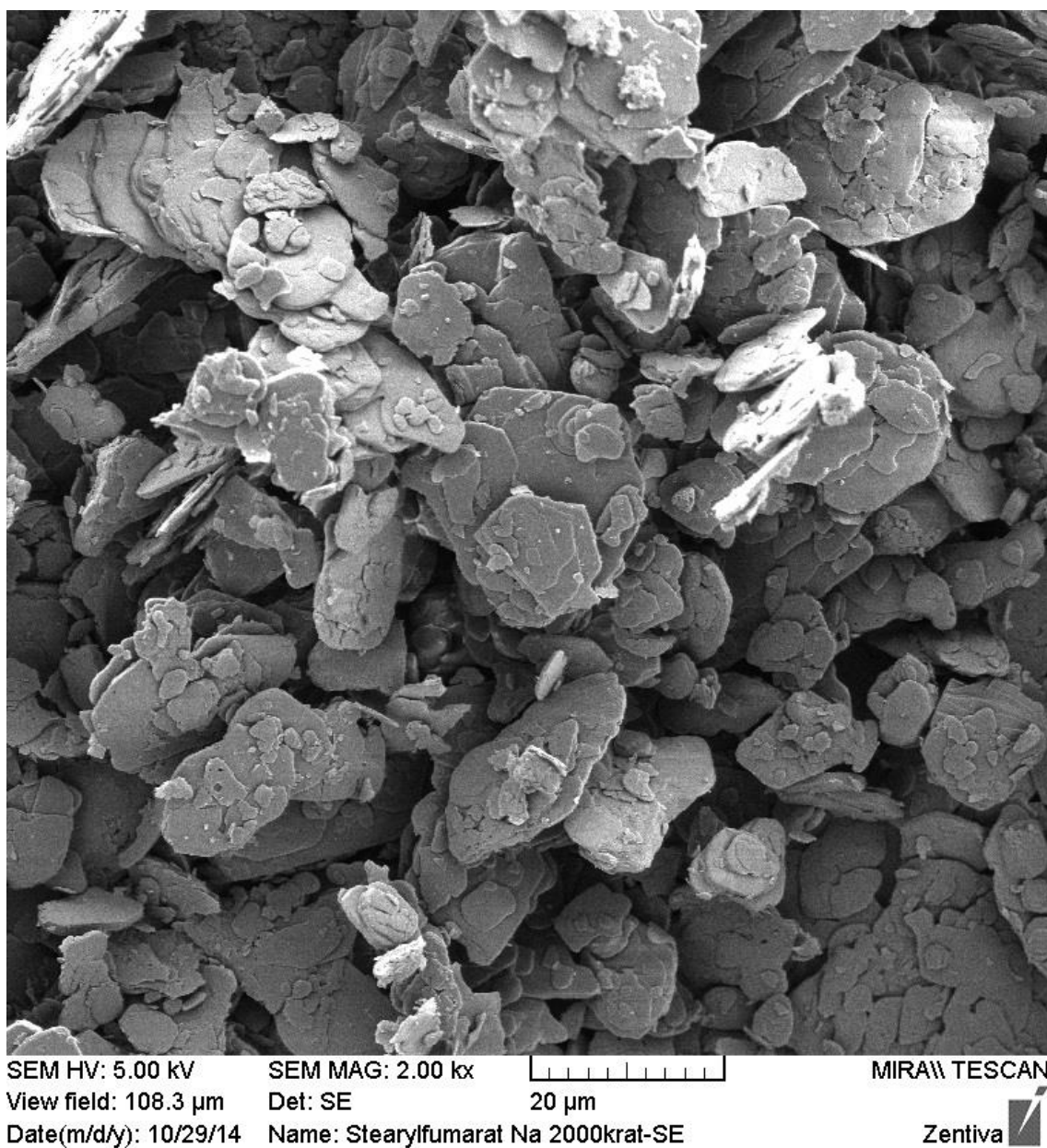
Zentiva



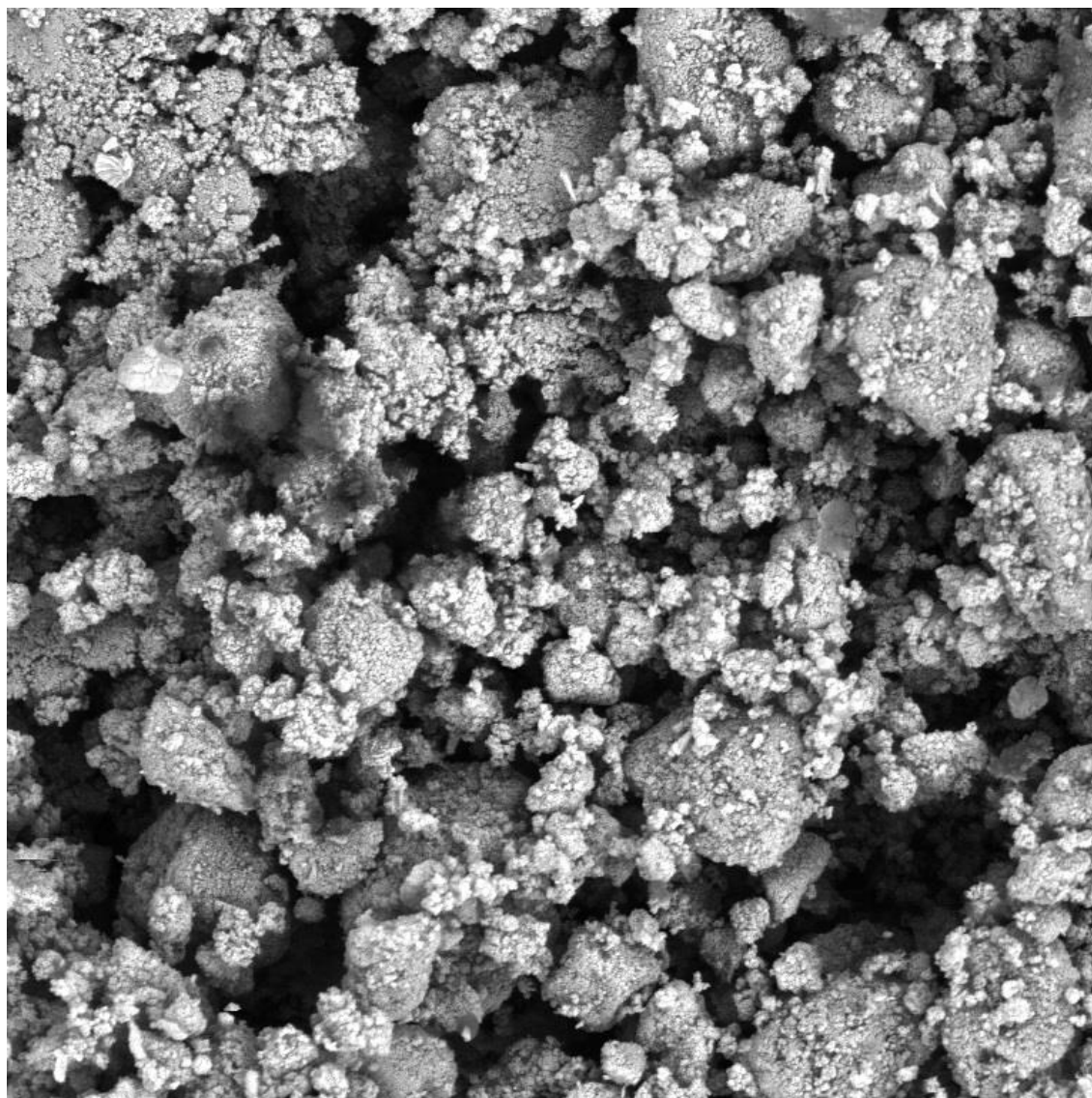
Obrázek 4.7: SEM snímek Stearanu hořečnatého, zvětšení 5000x, 5 kV, BSE detektor



Obrázek 4.8: SEM snímek Stearylfumarátu sodného, zvětšení 2000x, 5 kV, SE detektor



Obrázek 4.9: SEM snímek modifikovaného koloidního oxidu křemičitého Syloid 244 FP EU, zvětšení 10 000x, 5 kV, SE detektor



SEM HV: 5.00 kV

SEM MAG: 10.00 kx



MIRAX TESCAN

View field: 21.67  $\mu\text{m}$

Det: BSE

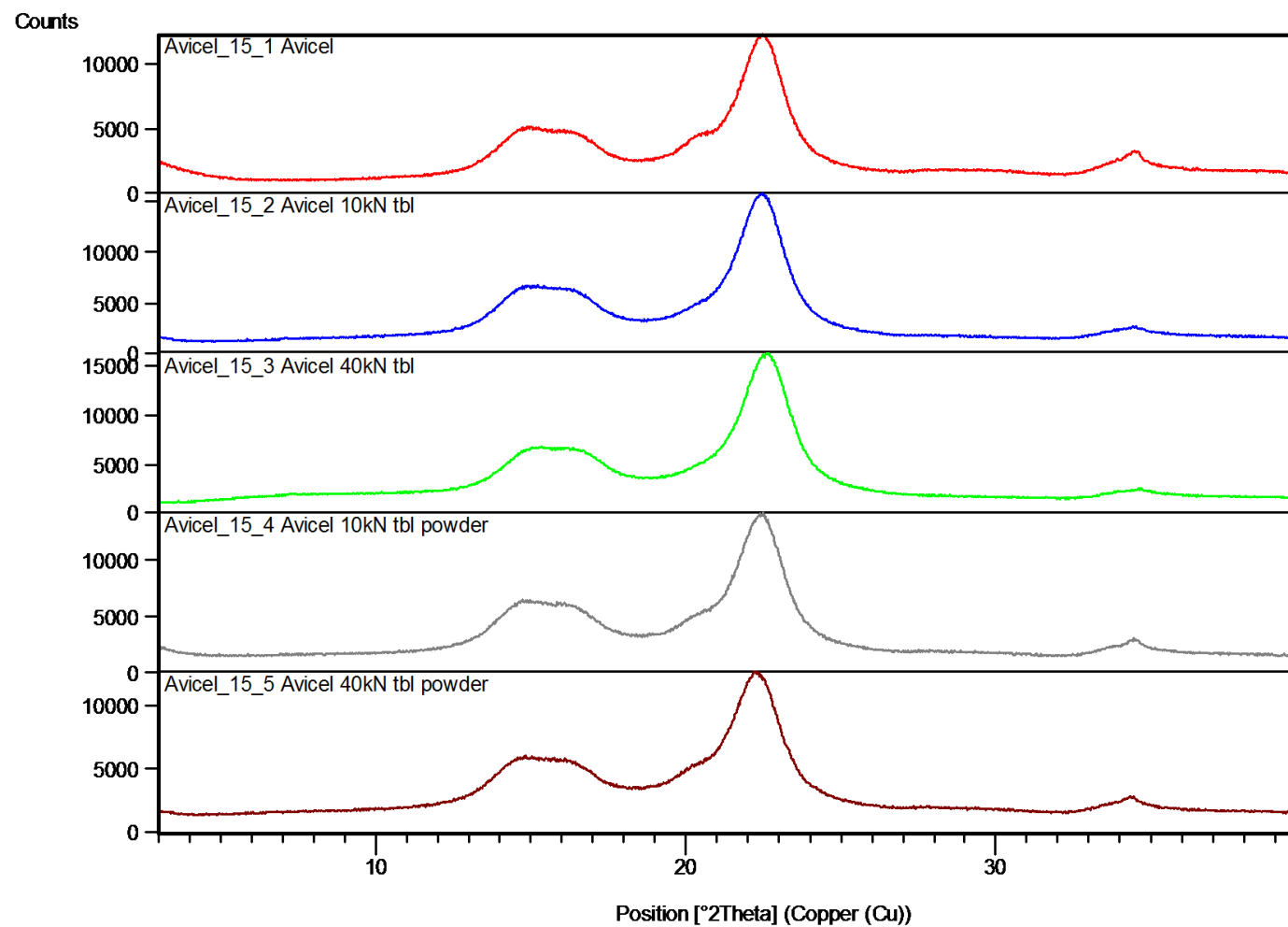
5  $\mu\text{m}$

Date(m/d/y): 10/29/14

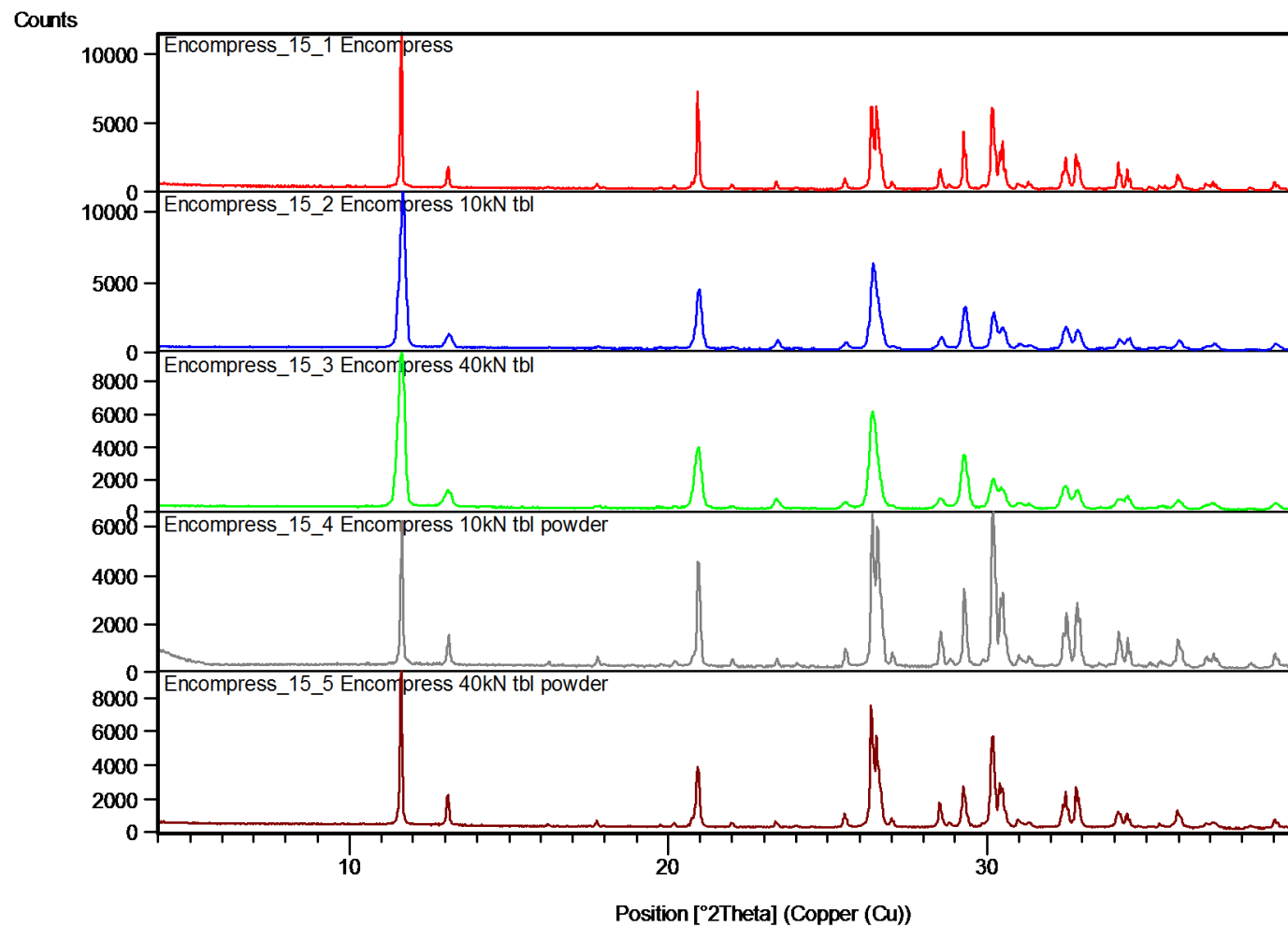
Name: Syloid 244 FP EU 10000krat

Zentiva 

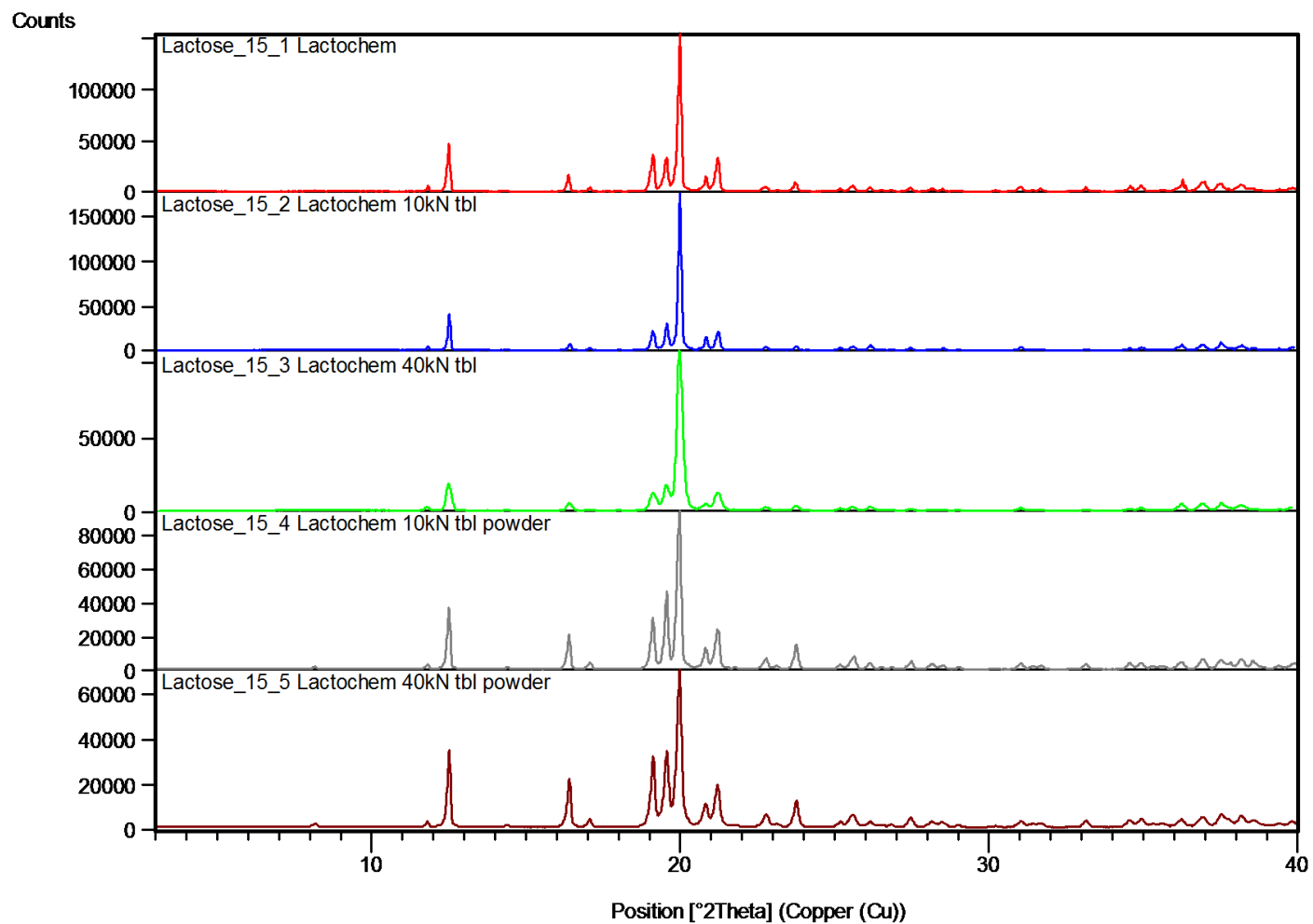
Obrázek 4.10: Difraktogramy mikrokrystalické celulosy Avicel PH-200, tablet lisovaných 10 a 40 kN a drtí těchto tablet



Obrázek 4.11: Difraktogramy hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu Emcompress, tablet lisovaných 10 a 40 kN a drtí těchto tablet



Obrázek 4.12: Difraktogramy laktosy monohydrátu Lactochem Fine Crystals, tablet lisovaných 10 a 40 kN a drtí těchto tablet





## 5. Diskuze

### 5.1. Hodnocení vlastností plniv a jejich směsí před lisováním

#### 5.1.1. Vliv typu plniva na tokové vlastnosti

Sypnost je závislá na mnoha faktorech. Mezi ně patří například velikost a tvar částic.<sup>236</sup> Sypnost materiálů dále ovlivňuje jejich hustota, kohezivní mezičásticové síly, tření mezi částicemi a stěnou zařízení, geometrie násypky, obsah vlhkosti, velikost částic, atd.<sup>237</sup> V práci byla hodnocena sypná a setřesná hustota, vzhled a velikost částic a obsah vlhkosti. S rostoucí hustotou materiálu se sypné vlastnosti zlepšují. Nepravidelnosti a povrchové nerovnosti částic způsobují zvýšení mezičásticového tření a snížení sypnosti. S rostoucí vlhkostí stoupá pravděpodobnost vazebných interakcí mezi částicemi a to vede ke snížení sypnosti.<sup>238</sup> V tabulkách č. 4.1 a 4.2 jsou výsledky měření distribuce velikosti částic použitých látek, stanovení vlhkosti plniv a měření sypných a setřesných hustot plniv. Tabulka č. 4.3 a protokol č. 4.7 obsahuje výsledky a hodnocení sypnosti a tokových vlastností podle Hausnerova poměru samotných plniv a jejich směsí s kluznými látkami. Z výsledků vyplynulo, že mezi jednotlivými plnivy jsou statisticky významné rozdíly.

Nejvyšší sypnost (tabulka č. 4.3, 11,50 g/s) byla zjištěna u hydrogenfosforečnanu vápenatého, který má také nejvyšší sypnou hustotu (tabulka č. 4.2, 0,87 g/ml) a obsahoval 1,01 % vlhkosti (tabulka č. 4.2). Částice hydrogenfosforečnanu vápenatého jsou relativně pravidelné shluky malých krystalů (obrázek č. 4.1 a 4.4) o střední velikosti 173,47  $\mu\text{m}$  (tabulka č. 4.1).

Nižší sypnost byla zjištěna u laktosy, která má také nižší sypnou hustotu (tabulka č. 4.3, 0,74 g/ml) a obsahuje 0,84 % vlhkosti (tabulka č. 4.2). Částice tohoto typu laktosy tvoří pravidelné hladké krystaly (obrázek č. 4.2 a 4.5) o střední velikosti 133,80  $\mu\text{m}$  (tabulka č. 4.1).

Nejnižší sypnost byla zjištěna u mikrokrytalické celulosy s nejnižší sypnou hustotou (tabulka č. 4.3, 0,41 g/ml) a obsahovala 4,69 % vlhkosti (tabulka č. 4.2). Mikroskopickým pozorováním byly zjištěny výrazné povrchové nerovnosti částic mikrokrytalické celulosy

(obrázek č. 4.3 a 4.6), které mohou způsobovat zvýšené mezičásticové tření a spolu s vyšší vlhkostí zhoršovat sypnost. Střední velikost částic mikrokystalické celulosy je 160,22  $\mu\text{m}$  (tabulka č. 4.1).

Hodnoty Hausnerova poměru pro samotná plniva byla v rozmezí od 1,14 do 1,22 (viz tabulka č. 4.3). Podle Českého lékopisu by se tedy tokové vlastnosti laktosy (1,17) a hydrogenfosforečnanu vápenatého (1,14) daly hodnotit jako dobré a tokové vlastnosti mikrokystalické celulosy (1,22) jako přiměřené. Výsledky měření ukázaly korelaci mezi sypnou hustotou a Hausnerovým poměrem.

### 5.1.2. Vliv typu a koncentrace kluzných látek na tokové vlastnosti

Funkce kluzných látek je ovlivněna tvarem, rozměry a specifickým povrchem jejich částic.<sup>239</sup> Ribet porovnával vliv tvaru, velikosti a specifického povrchu částic kluzné látky na sypnost směsí mikrokystalické celulosy, laktosy a škrobu. Tvrdí, že s klesající velikostí částic a rostoucím specifickým povrchem kluzné látky, se zlepšuje sypnost výsledné směsi. Dále zjistil, že s rostoucím specifickým povrchem kluzné látky se snižuje pevnost tablet.<sup>240</sup> Výsledky měření specifického povrchu použitých látek jsou uvedeny v tabulce č. 4.4.

Výsledky hodnocení vlivu typu plniva a typu a koncentrace kluzných látek na sypnost směsí se všemi plnivy jsou uvedeny v tabulce č. 4.3 a v protokolu č. 4.7. Celkový test ANOVA pro všechny tři faktory je statisticky významný ( $p = 1,54 \times 10^{-70}$ ). Při analýze jednotlivých faktorů je statisticky významný pouze vliv typu plniva (protokol č. 4.7, graf A,  $p = 0$ ). Vliv kluzné látky a její koncentrace nebyl statisticky významný (protokol č. 4.7, grafy B a C,  $p = 0,7972$  a  $0,1012$ ). Pro hodnocení vlivu typu a koncentrace kluzné látky je nutné řešit jejich vliv na jednotlivá plniva odděleně (protokoly č. 4.8 až 4.10).

Celkový vliv přidání kluzných látek k mikrokystalické celuloze na sypnost výsledné směsi byl statisticky významný (protokol č. 4.8,  $p = 0,0060$ ). Vliv typu přidávané kluzné látky i její koncentrace byl významný (protokol č. 4.8, grafy A a B,  $p = 1,70 \times 10^{-7}$  a  $8,51 \times 10^{-7}$ ). Přidáním kluzných látek stearanu hořečnatého a stearylumarátu sodného se sypnost zhoršovala (tabulka č. 4.3). Přídavek 0,5 % Syloidu mírně zvýšil sypnost tabletoviny, ale sypnost tabletoviny obsahující 1 % Syloidu byla mírně nižší oproti samotné mikrokystalické celuloze. Hodnoty Hausnerova poměru byly u některých směsí nižší než u samotné

mikrokrystalické celulosy (1,18 vs. 1,22), což by mohlo naznačovat usnadnění pohybu částic a jejich lepší uspořádání během sklepávání.

Celkový vliv kluzných látek přidávaných k laktose se neprokázal jako statisticky významný (protokol č. 4.9, grafy A a B,  $p = 0,3056$ ). Rozdíl mezi jednotlivými typy kluzných látek byl taktéž statisticky nevýznamný (protokol č. 4.9, graf A,  $p = 0,7043$ ). Statisticky významný byl však vliv koncentrace kluzné látky (protokol č. 4.9, graf B,  $p = 0,0074$ ). Přidání 0,5 % stearylfulmarátu sodného nebo Syloidu vedlo k mírnému zvýšení sypnosti (tabulka č. 4.3, z 10,14 g/s na 11,40 g/s resp. 11,11 g/s). Směs laktosy s 1 % těchto kluzných látek měla nižší sypnost než samotná laktosa (tabulka č. 4.3, z 10,14 g/s na 9,05 g/s resp. 9,73 g/s). S rostoucí koncentrací stearanu hořečnatého se sypnost snižovala (tabulka č. 4.3, z 10,14 g/s na 10,04 g/s a 9,85 g/s). Laktosa samotná má dobré tokové vlastnosti (Hausnerův poměr 1,17) vzhledem k sypné hustotě (0,74 g/ml), hladkým částicím (obrázek č. 4.3 a 4.6) a nízké vlhkosti (0,84 %). Hodnoty Hausnerova poměru všech směsí však byly nižší než hodnoty zjištěné pro samotnou laktosu (tabulka č. 4.3 pokles z 1,17 až na 1,09). To by mohlo být způsobeno snadnějším uspořádáním částic během sklepávání, při kterém na zkoumaný materiál působí větší síly, než při volném vytékání otvorem při hodnocení sypnosti.

Celkové hodnocení vlivu typu a koncentrace kluzné látky na sypnost směsí s hydrogenfosforečnanem vápenatým bylo statisticky významné (protokol č. 4.10,  $p = 1,37 \times 10^{-5}$ ). Přidání kluzných látek k hydrogenfosforečnanu vápenatému vedlo k významnému zvyšování sypnosti (protokol č. 4.10, graf A a B, tabulka č. 4.3, 11,50 vs. 14,23 g/s). V případě rostoucí koncentrace stearanu hořečnatého a Syloidu se zvyšovala i sypnost směsí. Směs s 1 % stearylfulmarátu sodného měla sice vyšší sypnost (13,29 g/s) než samotné plnivo (11,50 g/s), ale nižší sypnost než směs s 0,5 % stearylfulmarátu sodného (13,78 g/s). Hodnoty Hausnerova poměru směsí hydrogenfosforečnanu vápenatého s kluznými látkami se jen málo zvýšily (1,14 vs. 1,16 resp. 1,19) a tak lze až na jednu výjimku charakterizovat jako dobrý. Přidáním kluzných látek se sypnost zvýšila, ale uspořádání částí nepatrně zhoršilo, což může naznačit zvýšení kohezivních sil u směsí. Literatura popisuje také možnost zvýšení kohezivních sil mezi částicemi jejich zmenšením v průběhu mísení s kluznými látkami.<sup>241</sup>

Pokles sypanosti po přidání kluzných látek je možné vysvětlit překročením optimální koncentrace kluzné látky. Při překročení této koncentrace je mezi částicemi plniva vyšší množství volných jemných částic kluzné látky (obrázky č. 4.7 až 4.9), které mohou způsobovat vzájemné lepení částic plniva pokrytých filmem kluzných látek.<sup>242</sup> Je tedy možné, že pro některé směsi plniv a kluzných látek je optimální koncentrace kluzné látky menší než 0,5 %. Někteří výrobci například pro směsi síťované laktosy a stearanu hořečnatého, nebo stearyl fumarátu sodného doporučují koncentraci 0,3 až 0,5 %.<sup>243</sup> Zhou zkoumal sypanost a specifický povrch směsí laktosy a stearanu hořečnatého. Zjistil, že s rostoucí koncentrací kluzné látky se snižuje specifický povrch směsi díky tvorbě filmu kluzné látky na povrchu částic plniva a zlepšují se tokové vlastnosti směsi. Při překročení 1% koncentrace kluzné látky se začíná zvyšovat specifický povrch směsi, což naznačuje, že směs obsahuje i volné částice kluzné látky, a tokové vlastnosti se zhoršují.<sup>244</sup>

## 5.2. Hodnocení průběhu lisovacího procesu

### 5.2.1. Párové korelace mezi parametry lisovací rovnice

Byla sestavena korelační matice a párové korelace parametrů pro všechna plniva, kluzné látky i koncentrace kluzných látek (viz protokol č. 4.11). Poté byly sestaveny korelační matice včetně párových korelací jednotlivých parametrů pro jednotlivá plniva (protokoly č. 4.12 až 4.14). Tyto dílčí korelace vykazují menší nehomogenitu dat, která je způsobena především typem a koncentrací použité kluzné látky. Nehomogenita těchto dílčích korelací je mnohem menší než v případě hodnocení korelací jako všech faktorů. Většina korelačních koeficientů mezi sledovanými parametry je statisticky významná. Statisticky významné korelační koeficienty jsou v tabulkách párových korelačních koeficientů označeny červeně. I přes vyšší nehomogenitu celkové korelační struktury bylo rozhodnuto provést analýzu hlavních komponent na datech pro všechna plniva a typy a koncentrace kluzných látek za účelem detekce přirozeně existujících shluků.

### 5.2.2. Analýza hlavních komponent parametrů lisovací rovnice

Byla provedena analýza hlavních komponent (PCA = Principal Component Analysis). Tato analytická metoda transformuje původní data z původních znaků či proměnných do menšího počtu tzv. latentních proměnných. Tyto latentní proměnné není možné přímo měřit, ale mohou mít věcnou interpretaci, kterou je nutné provádět na základě věcných

znalostí zkoumaných proměnných. U této statistické metody jsou nazývány hlavními komponentami a jedná se o lineární kombinace původních znaků. Ty jsou vzájemně nekorelované a popisují téměř celou variabilitu znaků. Transformovaná data jsou prokládána tak, aby první hlavní komponenta popsala co nejvíce variability. Každá další hlavní komponenta poté popisuje variabilitu nepopsanou předchozími komponentami. Dále platí, že součet rozptylů všech hlavních komponent je roven součtu rozptylů vstupujících znaků, a proto je možné z podílů rozptylů jednotlivých hlavních komponent usuzovat na část proměnlivosti, vysvětlenou příslušnou hlavní komponentou. Výstupy této metody jsou mimo jiné graf vysvětleného rozptylu (Indexový graf úpatí vlastních čísel, Scree plot), celková komponentní korelační struktura, dvojný graf (Biplot) prvních dvou hlavních komponent a projekce parametrů do vybraných komponent. Graf vysvětleného rozptylu zobrazuje množství variability, které popisují jednotlivé hlavní komponenty. Je možné ho použít k určení počtu „užitečných“ hlavních komponent – hlavních komponent, které popisují alespoň 10 % variability. Celková komponentní korelační struktura zobrazuje korelace jednotlivých hlavních komponent. Dvojný grafy (tzv. Biploty) kombinují graf komponentních vah (Plot components weights) a rozptylový diagram komponentního skóre (Scatterplot). Graf komponentních vah zobrazuje komponentní váhy prvních dvou hlavních komponent. Podle vzdálenosti konců průvodičů (vektorů jednotlivých parametrů s počátkem ve středu grafu) se usuzuje na korelaci mezi jednotlivými parametry. Čím kratší je vzdálenost mezi dvěma parametry, tím silnější je mezi nimi korelace. Dále se sleduje úhel mezi jednotlivými průvodiči. Je-li mezi dvěma průvodiči úhel  $0^\circ$ , znamená to, že mezi parametry je korelace.  $90^\circ$  úhel znamená žádnou korelaci a úhel  $180^\circ$  znamená negativní korelaci. Je-li možné popsat, vysvětlit a přidělit jednotlivým hlavním komponentám nějaký význam, dá se podle polohy jednotlivých parametrů usuzovat na to, jak velkou mírou přispívají k variabilitě dané hlavní komponenty. Dále se sleduje vzdálenost od středu grafu. Parametry lokalizované ve středu mají malou důležitost. Čím větší je vzdálenost parametrů od středu, tím větší je jeho důležitost pro danou hlavní komponentu. Rozptylový diagram komponentního skóre zobrazuje hodnoty prvních dvou hlavních komponent u všech objektů. Tento diagram se používá pro hledání odlehlých hodnoty (objektů), identifikaci shluků, trendů a případně k objasnění podobnosti objektů. Při hodnocení se sleduje především shlukování objektů. Objekty v jednom shluku jsou si podobné a zároveň se nějak liší od objektů v jiných shlucích.<sup>245,246</sup>

Analýza hlavních komponent byla provedena na matici 540 hodnot krát 10 parametrů lisovací rovnice. Výsledky této analýzy ukazují, že pouze 3 eventuálně 5 parametrů je lineárně závislých (graf č. 4.1). První hlavní komponenta popisuje 68,96 %, druhá 19,00 %, třetí 11,04 %, čtvrtá 0,63 % a pátá hlavní komponenta popisuje 0,21 % variability dat. Podle Cattela se tedy jako „užitečné“ hlavní komponenty dají označit první tři hlavní komponenty.<sup>246</sup>

Výrazně se projevují rozdíly mezi jednotlivými plnivý, což je zřetelné z celkové komponentní korelační struktury (graf č. 4.2), z dvojného grafu (biplotu) prvních dvou komponent (grafy č. 4.3 a 4.4), ale hlavně z některých vybraných závislostí dalších komponent, ve kterých jsou elipsami zvýrazněné hodnoty pro jednotlivá plniva ve třech oddělených shlucích (grafy č. 4.5 až 4.11).

Na grafu č. 4.3, resp. 4.4 je vidět velmi silná korelace mezi parametry  $a_3$  a  $E$  a  $E_3$ . Dále je patrná velká důležitost parametrů  $a_2$ ,  $a_3$ ,  $\frac{1}{t_3}$ , a  $E$  pro první hlavní komponentu. Méně důležité jsou poté parametry  $E_1$ ,  $E_2$  a  $E_3$ . Pro druhou hlavní komponentu jsou důležité parametry  $a_1$  a  $\frac{1}{t_2}$  a v menší míře i parametr  $\frac{1}{t_1}$ .

### 5.2.3. Analýza rozptylu prvních pěti hlavních komponent

Vzhledem k tomu, že v několika prvních hlavních komponentách je skoro veškerá variabilita dat, hodí se komponentní skóre (transformovaná původní data) jako veličina pro obecnou odezvu analýzy rozptylu. Byl využit vícefaktorový test ANOVA (ANalysis Of VAriance). Tento test hodnotí míru a významnost vlivu faktorů na odezvu. Hodnocen byl vliv typu plniva, typu a koncentrace kluzné látky ( $p = 0,05$ ).

Celková analýza rozptylu prvních pěti hlavních komponent prokázala významnost prvních čtyř hlavních komponent (protokoly č. 4.15 až 4.19,  $p \leq 0,0048$ ). Vliv typu plniva je patrný ve všech čtyřech hlavních komponentách (protokol č. 4.15 až 4.18, grafy A,  $p \leq 0,0076$ ). Vliv typu kluzné látky je patrný ve druhé až čtvrté hlavní komponentě (protokol č. 4.16 až 4.18, grafy B,  $p \leq 0,006$ ). Vliv koncentrace kluzné látky se projevuje hlavně ve třetí a čtvrté hlavní komponentě (protokol č. 4.17 a 4.18,  $p \leq 3,76 \times 10^{-9}$ ).

Na grafu č. 4.12 je korelační graf druhé a třetí hlavní komponenty, ve kterém jsou vedle zvýrazněných hodnot pro plniva barevně rozlišeny také hodnoty pro jednotlivé kluzné látky. Ve shlucích jednotlivých plniv je patrná vertikální „rozvrstvenost“ podle jednotlivých typů kluzných látek (druhá hlavní komponenta). Horizontální „rozprostření“ jednotlivých bodů ve shlucích pro jednotlivé kluzné látky je způsobeno různou koncentrací kluzné látky (třetí hlavní komponenta).

Tato metoda neumožňuje exaktně procentuálně vyjádřit vliv jednotlivých faktorů na variabilitu dat, protože se vliv jednotlivých faktorů v různé míře projevuje v různých hlavních komponentách. První hlavní komponenta popisuje 68,96 % variability dat (graf č. 4.1). Pokud je v této první hlavní komponentě statisticky významný pouze vliv typu plniva, je možné tvrdit, že vliv typu plniva způsobuje více než 68,96 % veškeré variability dat.

Z výsledků analýzy hlavních komponent tedy vyplynulo, že největší vliv na variabilitu dat má přítomnost různého typu plniva (minimálně 68,96 %). Vliv typu plniva ovlivňuje především hodnoty parametrů  $a_2$ ,  $a_3$ ,  $\frac{1}{t_3}$ , a  $E$ . Typ plniva tedy ovlivňuje především fázi vlastního lisování materiálu (plastické deformace), kdy dochází k tvorbě tablet. Vliv typu a koncentrace kluzné látky ovlivňuje především fázi předlisování, kterou popisují parametry  $a_1$  a  $\frac{1}{t_1}$  a dále parametr  $\frac{1}{t_2}$ .

#### 5.2.4. Analýza rozptylu jednotlivých parametrů lisovací rovnice

Nevýhodou analýzy hlavních komponent je nemožnost rozlišit explicitně původní jednotlivé odezvy (každá komponenta zůstává stále kombinací všech původních znaků). Pro detailnější hodnocení vlivu formulačních faktorů na hodnoty parametrů lisovací rovnice byla provedena analýza rozptylu jednotlivých parametrů (protokoly č. 4.20 až 4.29). U každého parametru je vícefaktorovým testem ANOVA ( $p = 0,05$ ) hodnocen vliv typu plniva, typu a koncentrace kluzné látky. Pro každý parametr jsou v protokolu zhotoveny tři krabicové grafy, tabulka s popisem a výsledky testu ANOVA.

U všech sledovaných parametrů byl prokázán statisticky významný vliv typu plniva, typu nebo koncentrace kluzné látky ( $p \leq 0,0118$ ).

Typ plniva se projevil jako statisticky velmi významný faktor pro všechny sledované parametry (protokoly č. 4.20 až 4.29, grafy A,  $p \leq 2,72 \times 10^{-12}$ ). To je v souladu s různým typem chování jednotlivých plniv během lisování.<sup>76,77</sup> Vliv jednotlivých typů plniva na hodnoty parametrů lisovací rovnice je hodnocen dále.

Typ kluzné látky se ukázal být významným faktorem pro parametry  $a_1$ ,  $\frac{1}{t_1}$  a  $\frac{1}{t_2}$  (protokoly č. 4.20, 4.23 a 4.24, grafy B,  $p = 3,09 \times 10^{-5}$  až 0,0022). Vliv koncentrace kluzné látky se projevil jako významný faktor pro parametry  $\frac{1}{t_1}$  a  $E_1$  (protokoly č. 4.23 a 4.27, grafy C,  $p = 7,76 \times 10^{-8}$  a 0,0014). Přidání kluzných látek tedy nejvíce ovlivňovalo první fázi lisovacího procesu. Tato fáze je závislá především na tokových vlastnostech lisovaných materiálů. Z výsledků lze pozorovat, že s přidavkem kluzných látek k plnivům byl ovlivňován objem lisovaného materiálu po nasypání do matrice a případně i přeskupování částic na začátku lisovacího procesu.

Pro detailnější popis vlivu sledovaných faktorů na parametry lisovací rovnice bylo potřeba analyzovat výsledky zvlášť pro jednotlivá plniva.

#### 5.2.5. Analýza rozptylu parametrů lisovací rovnice pro různé typy plniva

Z protokolů číslo 4.20 až 4.29 vyplývá, že typ plniva je statisticky významný pro všechny parametry použité lisovací rovnice (grafy A,  $p \leq 2,27 \times 10^{-12}$ ).

Hodnoty parametru  $a_1$  (protokol č. 4.20, graf A,  $p = 0$ , tabulka č. 4.5) byly nejvyšší u hydrogenfosforečnanu vápenatého (0,1815), nižší u mikrokystalické celulosy (0,1725) a nejnižší u laktosy (0,1071). Tento parametr popisuje objemovou redukci, ke které dochází při přeskupování částic. To je závislé především na mezičásticovém tření. S rostoucí nepravidelností částic a případnými povrchovými nerovnostmi může zvyšovat objem vzduchu mezi částicemi, a tím i objem stejné hmotnosti lisovaného materiálu, po nasypání do matrice. Mikroskopickým pozorováním byly zjištěny výrazné nepravidelnosti a povrchové nerovnosti u částic mikrokystalické celulosy a hydrogenfosforečnanu vápenatého (obrázky č. 4.1 až 4.6). To se projevilo vyššími hodnotami tohoto parametru než u laktosy (0,1725, 0,1815 vs 0,1071), která má částice pravidelného tvaru s relativně hladkým povrchem a obsahuje menší množství drobných částic (obrázky č. 4.2 a 4.5).



Dále mohou hodnoty parametru  $a_1$  záviset na adhezivitě materiálu během plnění matrice. Jemné částice některých plniv mohou zůstat na stěnách matrice a blokovat odchod vzduchu během zasouvání horního trnu do matrice, případně zvyšovat tření mezi trnem a matricí. Zvýšený odpor, kterým působí horní trn na lisovací zařízení po spuštění lisovacího procesu, může způsobit předčasné vyhodnocení kontaktu horního lisovacího trnu s povrchem lisovaného materiálu. Tyto tendence byly pozorovány už při předchozích experimentech při lisování hydrogenfosforečnanu vápenatého a některých typů laktos. Aby se předešlo těmto nežádoucím jevům, byly při zpracování této práce matrice i lisovací trny lisovacího přípravku důkladně vyčištěny po každé vylisované tabletě.

Hodnoty parametru  $a_2$  (protokol č. 4.21, graf A,  $p = 0$ , tabulka č. 4.5) byly nejvyšší u mikrokrytalické celulosy (0,4529), výrazně nižší u hydrogenfosforečnanu vápenatého (0,2619) a nejnižší u laktosy (0,2423). Nejvyšší hodnoty objemové redukce způsobené elastickými deformacemi zjištěné u mikrokrytalické celulosy mohou být způsobeny vyšším množstvím vzduchu v částicích tohoto plniva, ale především odlišným typem chování tohoto materiálu během lisování. U mikrokrytalické celulosy dochází především k elastickým a plastickým deformacím. Ostatní dvě plniva jsou klasifikována jako křehká a při jejich lisování dochází hlavně k fragmentaci částic.<sup>77</sup>

S výše zmíněnou fragmentací částic během lisování laktosy a hydrogenfosforečnanu vápenatého je spojena i objemová redukce třetí fáze lisovacího procesu popisovaná parametrem  $a_3$  (protokol č. 4.22, graf A,  $p = 0$ , tabulka č. 4.5). V této třetí fázi dochází hlavně k tvorbě vazeb, a ta je v případě křehkých látek spojena s výraznou fragmentací lisovaných částic. Dochází přitom k tvorbě nových mezipovrchů a dalších vazebných interakcí. Mikrokrytalická celuloza podléhá během druhé fáze výrazným elastickým deformacím a ve třetí fázi lisovacího procesu už stačí menší stlačení pro tvorbu vazeb, jak naznačují nejnižší hodnoty parametru  $a_3$  (0,3746). U hydrogenfosforečnanu vápenatého a laktosy byly díky pokračujícím fragmentacím a vazebným interakcím zjištěny vyšší hodnoty tohoto parametru (0,5565 a 0,6506).

V případě hodnocení parametru  $\frac{1}{t_1}$  byly zjištěny statisticky významné rozdíly mezi jednotlivými plnivy (protokol č. 4.23, graf A,  $p = 2,72 \times 10^{-12}$ , tabulka č. 4.6). Hodnoty

parametru  $\frac{1}{t_1}$  byly nejvyšší u mikrokystalické celulosy ( $1,4998 \text{ MPa}^{-1}$ ), nižší u hydrogenfosforečnanu vápenatého ( $1,4938 \text{ MPa}^{-1}$ ) a nejnižší u laktosy ( $1,4305 \text{ MPa}^{-1}$ ). Objemová redukce během přeskupování tedy probíhala rychleji u plniv s nepravidelnými částicemi a nerovným povrchem, které obsahují větší množství mezičásticového vzduchu. Objemová redukce v případě lisování laktosy probíhala nejpomaleji, ale zároveň byla také mnohem menší ( $a_1 = 0,1071$ ) než u hydrogenfosforečnanu vápenatého ( $a_1 = 0,1815$ ) a mikrokystalické celulosy ( $a_1 = 0,1725$ ).

Rychlost druhé fáze lisovacího procesu popisovaná parametrem  $\frac{1}{t_2}$  (protokol č. 4.24, graf A,  $p = 0$ , tabulka č. 4.6) byla nejvyšší při lisování hydrogenfosforečnanu vápenatého ( $0,1128 \text{ MPa}^{-1}$ ), nižší u mikrokystalické celulosy ( $0,0916 \text{ MPa}^{-1}$ ) a nejnižší při lisování laktosy ( $0,0824 \text{ MPa}^{-1}$ ).

Hodnoty parametru  $\frac{1}{t_3}$  (protokol č. 4.25, graf A,  $p = 0$ , tabulka č. 4.6) byly nejvyšší u mikrokystalické celulosy ( $0,0075 \text{ MPa}^{-1}$ ) a přibližně poloviční u hydrogenfosforečnanu vápenatého ( $0,0033 \text{ MPa}^{-1}$ ) a laktosy ( $0,0034 \text{ MPa}^{-1}$ ). Třetí fáze tedy probíhala v případě lisování mikrokystalické celulosy nejrychleji a současně byla i nejmenší (nejnižší hodnoty parametru  $a_3$ ). V této fázi dochází při lisování mikrokystalické celulosy k plastickým deformacím a tvorbě vazebných interakcí. V případě ostatních dvou krystalických plniv dochází hlavně k fragmentaci částic, a to je spojeno s větší objemovou redukcí. Tvorba nových mezipovrchů, ke které dochází při fragmentaci částic lisovaného materiálu, je spojena s tvorbou nových vazeb. Tato fragmentace může při lisování krystalických látek s rostoucím lisovacím tlakem probíhat opakovaně, a to může způsobovat zpomalení této fáze lisovacího procesu. Opakovanou fragmentaci křehkých materiálů potvrdili Eriksson a Alderborn při lisování chloridu sodného, hydrogenuhlčitanu sodného, sacharosy a laktosy. Tyto materiály opakovaně lisovali s narůstajícím lisovacím tlakem a mimo jiné sledovali nárůst specifického povrchu, který je spojený s fragmentací původních částic a tvorbou nových povrchů.<sup>247</sup>

Celková energetická náročnost lisovacího procesu popisovaná parametrem  $E$  (protokol č. 4.26, graf A,  $p = 0$ , tabulka č. 4.7) byla nejvyšší při lisování laktosy ( $124,4274 \text{ J}$ ), nižší u hydrogenfosforečnanu vápenatého ( $102,1233 \text{ J}$ ) a výrazně nižší u mikrokystalické

celulosa (64,8837 J). Tyto rozdíly jsou opět dány různým chováním látek během lisovacího procesu, které budou popsány dále.

Výsledky hodnocení energetické náročnosti první fáze jsou uvedeny v protokolu č. 4.27, grafu A a tabulce č. 4.7. V první fázi spotřebovala mikrokrytalická celulóza mnohem více energie ( $E_1 = 0,1353$  J) než hydrogenfosforečnan vápenatý (0,0740 J) a laktosa (0,0516 J). Jak již bylo uvedeno dříve, je to způsobeno rozdílným tvarem částic, povrchovými nerovnostmi (obrázky č. 4.1 až 4.6), typem vazebných interakcí mezi částicemi plniva během přeskupování a obsaženou vlhkostí. Částice laktosy s pravidelným tvarem, hladkým povrchem a úzkou distribucí velikosti (tabulka č. 4.1) zaujaly v matrici po nasypání nejmenší objem (nejnižší hodnoty parametru  $a_1$ ), tato fáze byla u laktosy nejkratší (nejnižší hodnoty parametru  $\frac{1}{t_1}$ ), a proto se spotřebovalo i nejmenší množství energie ( $E_1$ ). Hydrogenfosforečnan vápenatý má z použitých plniv nejvyšší sypanou hustotu (tabulka č. 4.2, 0,87 g/ml resp. 0,41 g/ml pro mikrokrytalickou celulosu a 0,74 g/ml pro laktosu), nejlepší sypanost (tabulka č. 4.3, 11,50 g/s resp. 6,03 g/s pro mikrokrytalickou celulosu a 10,14 g/s u laktosy) i tokové vlastnosti hodnocené Hausnerovým poměrem (tabulka č. 4.3, 1,14 resp. 1,22 pro mikrokrytalickou celulosu a 1,17 pro laktosu). Po nasypání do matrice však zabíral větší objem než laktosa. Částice hydrogenfosforečnanu vápenatého jsou tvořeny aglomeráty menších částic (obrázky č. 4.1 a 4.4), které způsobují povrchové nerovnosti a mezičásticové tření. Po spuštění lisovacího procesu se, i při malém silovém působení, mohou částice tohoto plniva rozpadat na menší. Tyto menší částice se poté mohou lépe uspořádat a v matrici zaujímat menší objem. Nejvyšší hodnoty parametru  $E_1$  byly zjištěny u mikrokrytalické celulosy. Ta má rovněž výrazně nepravidelné částice s povrchovými nerovnostmi. Na rozdíl od hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu se u mikrokrytalické celulosy uplatňují, jako hlavní vazebné interakce, vodíkové vazby a vodíkové můstky.<sup>78</sup> U mikrokrytalické celulosy byla také zjištěna více než čtyřikrát vyšší vlhkost než u laktosy a hydrogenfosforečnanu vápenatého (4,69 % vs. 0,84 % resp. 1,01 %). To se spolu s nepravidelností částic projeví na zhoršené sypanosti a zvýšené spotřebě energie při přeskupování částic.

Výsledky hodnocení energetické náročnosti druhé fáze lisování, tj. množství energie spotřebované při elastických deformacích, jsou uvedeny v protokolu č. 4.28, grafu A a

v tabulce č. 4.7. V druhé fázi lisování se spotřebovalo nejméně energie při lisování hydrogenfosforečnanu vápenatého (1,4037 J). Je to dáno minimální elasticitou materiálu, který má snahu se i při nízkém silovém působení fragmentovat. U laktosy byly zjištěny vyšší hodnoty parametru  $E_2$  (1,9017 J). Nejvyšší hodnoty tohoto parametru byly naměřeny u mikrokrystalické celulosy (5,8157 J). Hodnoty zjištěné u mikrokrystalické celulosy byly přibližně čtyřikrát vyšší než u hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu a třikrát vyšší než u laktosy. Je to dáno tím, že mikrokrystalická celuloza je velmi elastický materiál a ve druhé fázi lisovacího procesu také zřejmě dochází k vytlačování vzduchu z částic tohoto plniva.

Třetí fáze je pro tvorbu tablety nejdůležitější. Dochází zde k formování tablety a tvorbě vazeb. Energetickou náročnost této fáze popisuje parametr  $E_3$ . Výsledky hodnocení tohoto parametru jsou uvedeny v protokolu č. 4.29, grafu A a v tabulce 4.7. Nejméně energie bylo spotřebováno při lisování mikrokrystalické celulosy (58,9327 J). Téměř dvojnásobné množství energie se spotřebovalo při lisování hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu (100,6457 J) a ještě více při lisování laktosy (122,4741 J). Výsledky jsou opět závislé na chování jednotlivých materiálů během lisování. Mikrokrystalická celuloza, která je z předchozí fáze elasticky deformovaná, se deformuje plasticky a dochází k tvorbě vazebných interakcí. Ostatní dvě plniva během lisování výrazně a opakovaně fragmentují a tvoří stále nové mezičásticové vazebné interakce. To se projeví mnohem vyšší spotřebou energie.

#### 5.2.6. Analýza rozptylu parametrů lisovací rovnice pro kluzné látky a jejich koncentrace u mikrokrystalické celulosy

Výsledky hodnocení vlivu kluzných látek a jejich koncentrací na parametry lisovací rovnice tablet lisovaných z mikrokrystalické celulosy jsou uvedeny v protokolech č. 4.30 až 4.39 a v tabulkách č. 4.5 až 4.7.

Při celkovém hodnocení je vidět, že hodnoty většiny parametrů lisovací rovnice jsou, až na parametr  $E_2$ , statisticky významné (protokoly č. 4.30 až 4.39, pro  $E_2$   $p = 0,1960$ , jinak  $p \leq 0,0127$ ).

Parametr  $a_1$  byl celkově kluznými látkami i jejich koncentracemi statisticky významně ovlivňován (protokol č. 4.30, grafy A a B,  $p = 6,34 \times 10^{-6}$ ). Přidáním všech tří typů kluzných látek docházelo k poklesu hodnot parametru  $a_1$  (protokol č. 4.30, graf A,  $p = 2,59 \times 10^{-7}$ ). K největšímu snížení hodnot tohoto parametru došlo při použití stearanu hořečnatého, méně pak po přidání stearylfulmarátu sodného a nejméně v případě Syloidu (protokol č. 4.30, graf A). Se vzrůstající koncentrací všech tří kluzných látek docházelo ke snižování hodnot tohoto parametru (tabulka č. 4.5 a protokol č. 4.30, graf B,  $p = 1,22 \times 10^{-15}$ ). U směsi obsahující 0,5 % Syloidu nebyl zjištěn statisticky významný vliv (snížení z 0,1725 na 0,1712,  $p = 0,4144$ ). Přídavek 1 % Syloidu už významně snižoval hodnoty tohoto parametru (snížení z 0,1725 na 0,1633,  $p = 0,0007$ ). Parametr  $a_1$  popisuje objemovou redukci způsobenou přeskupováním částic. Přidávání kluzných látek k mikrokrytalické celuloze sice až na výjimky nezlepšovalo sypnost, ale zlepšovalo tokové vlastnosti hodnocené Hausnerovým poměrem (tabulka č. 4.3).

Celkový vliv kluzných látek na parametr  $a_2$  byl sice statisticky významný, ale v porovnání s ostatními hodnocenými parametry malý (protokol č. 4.31, grafy A a B,  $p = 0,0127$ ). Vliv typu kluzné látky ovlivňoval hodnoty tohoto parametru více (protokol č. 4.31, graf A,  $p = 6,22 \times 10^{-9}$ ) než koncentrace kluzné látky (protokol č. 4.31, graf B,  $p = 0,0004$ ). Lisování směsí mikrokrytalické celulosy se stearylfulmarátem sodným vedlo k mírnému, ale statisticky významnému zvýšení hodnot parametru  $a_2$  (z 0,4529 na 0,4557 a 0,4568,  $p \leq 0,0024$ ). Přidání 0,5 % stearanu hořečnatého i Syloidu mělo zanedbatelný vliv na hodnoty toho parametru ( $p \geq 0,1570$ ). Směsi obsahující 1 % těchto látek už měly výrazně nižší hodnoty parametru  $a_2$  než samotné plnivo (0,4529 vs. 0,4506 u stearanu hořečnatého ( $p = 0,0044$ ), resp. 0,4461 u Syloidu ( $p = 0$ )). Parametr  $a_2$  popisuje objemové redukce způsobené elastickými deformacemi částic. Teoreticky je žádoucí, aby byla elasticita lisovaného materiálu co nejmenší a fáze elastické deformace byla co nejkratší. S klesající elasticitou totiž stoupá například pevnost tablet.<sup>248</sup>

Kluzné látky celkově významně ovlivňovaly parametr  $a_3$  (protokol č. 4.32, grafy A a B,  $p = 2,34 \times 10^{-10}$ ), který popisuje objemovou redukci způsobenou plastickými deformacemi částic. Přidáním různých typů kluzných látek docházelo ke zvýšení hodnot tohoto parametru (protokol č. 4.32, graf A,  $p = 1,06 \times 10^{-9}$ ). Přidáním stearanu hořečnatého

docházelo k mnohem výraznějšímu nárůstu hodnot parametru  $a_3$  než v případě ostatních kluzných látek (protokol č. 4.32, grafy A a B). Hodnoty tohoto parametru stoupaly s rostoucí koncentrací kluzné látky (tabulka č. 4.5 a protokol č. 4.32, graf B,  $p = 1,49 \times 10^{-20}$ ). Směs s 0,5 % Syloidu měla nevýznamně zvýšené hodnoty tohoto parametru ( $p = 0,2583$ ). Přidání 1 % už statisticky významně zvyšovalo hodnoty parametru  $a_3$  (z 0,3746 na 0,3906,  $p = 0$ ), podobně jako přidání 0,5 i 1 % stearanu hořečnatého (z 0,3746 na 0,3876 a 0,3940,  $p = 0$ ). Nejmenší, ale přesto statisticky významný vliv na hodnoty tohoto parametru měl stearyl fumarát sodný (zvýšení z 0,3746 na 0,3772 a 0,3771,  $p \leq 0,0138$ ). Zvýšení hodnot tohoto parametru může být způsobeno tvorbou filmu kluzných látek na povrchu částic plniva.<sup>239</sup> Použité kluzné látky mají mnohem menší částice (viz SEM snímky na obrázcích č. 4.7 až 4.9) a mohou bránit odchodu vzduchu z částic plniva, případně bránit průchodu vzduchu mezi částicemi. Vysoké množství vzduchu obsažené v tabletovině může být příčinou víčkování a odvrstvování tablet.<sup>249, 250</sup>

Statisticky významný vliv měly kluzné látky i na celkovou analýzu rozptylu parametru  $\frac{1}{t_1}$  (protokol č. 4.33, grafy A a B,  $p = 0,0002$ ). Typ kluzné látky statisticky významně ovlivňoval hodnoty tohoto parametru (protokol č. 4.33, grafy A a B,  $p = 1,73 \times 10^{-12}$ ). Hodnoty parametru  $\frac{1}{t_1}$  nejvíce ovlivňoval stearan hořečnatý a nejméně stearyl fumarát sodný (tabulka č. 4.6). Vliv koncentrace kluzné látky se jevil jako statisticky méně výrazný (protokol č. 4.33, graf B,  $p = 9,53 \times 10^{-7}$ ). Přidáním stearanu hořečnatého a Syloidu docházelo k nárůstu hodnot tohoto parametru v porovnání s hodnotami zjištěnými pro samotnou mikrokrytalickou celulosu. Tento nárůst byl vždy statisticky významný ( $p \leq 0,0316$ ), i když se hodnoty směsi obsahující 1 % Syloidu ( $1,5709 \text{ MPa}^{-1}$ ) nacházely mezi hodnotami zjištěnými u samotného plniva ( $1,4998 \text{ MPa}^{-1}$ ) a směsi obsahující 0,5 % Syloidu ( $1,7376 \text{ MPa}^{-1}$ ). S rostoucí koncentrací přidávaného stearyl fumarátu hodnoty parametru  $\frac{1}{t_1}$  klesaly z  $1,4998 \text{ MPa}^{-1}$  na  $1,4748 \text{ MPa}^{-1}$  resp. na  $1,4379 \text{ MPa}^{-1}$ . Tento pokles byl statisticky významný až u směsi obsahující 1 % této kluzné látky ( $p = 0,0003$ ). Zvýšení hodnot tohoto parametru, a tedy i urychlení přeskupování částic je v souladu s teorií, že kluzné látky vytvářejí na povrchu částic film, který snižuje mezičásticové tření.<sup>91</sup> Naopak pokles hodnot tohoto parametru u směsi s vyšší koncentrací kluzné látky může být způsoben překročením optimální koncentrace kluzné látky a zhoršením sypnosti.<sup>242</sup>

Celkový vliv kluzných látek i jejich koncentrace na hodnoty parametru  $\frac{1}{t_2}$  byl statisticky významný (protokol č. 4.34, grafy A a B,  $p = 1,71 \times 10^{-9}$ ). Použitý typ kluzné látky ovlivňoval hodnoty parametru méně než koncentrace kluzné látky (protokol č. 4.34, grafy A a B,  $p = 9,17 \times 10^{-11}$  a  $6,05 \times 10^{-18}$ ). Stearan hořečnatý snižoval hodnoty tohoto parametru nejvíce a Syloid nejméně (tabulka č. 4.6). U směsi mikrokrystalické celulosy s 0,5 % Syloidu došlo k mírnému, statisticky nevýznamnému, nárůstu hodnot tohoto parametru (z  $0,0916 \text{ MPa}^{-1}$  na  $0,0921 \text{ MPa}^{-1}$ ,  $p = 0,3231$ ). Jinak s rostoucí koncentrací kluzných látek hodnoty parametru  $\frac{1}{t_2}$  klesaly statisticky významně z  $0,0916 \text{ MPa}^{-1}$  u samotné mikrokrystalické celulosy až na  $0,0832 \text{ MPa}^{-1}$  u směsi s 1 % stearanu hořečnatého ( $p \leq 0,0003$ ). Teoreticky je žádoucí, aby fáze, ve které dochází k elastickým deformacím, proběhla co nejrychleji. Z výsledků tedy vyplývá, že kluzné látky mohou zvyšovat elasticitu lisovaného materiálu a zpomalovat fázi elastické deformace.

Vliv kluzných látek na celkovou analýzu rozptylu parametru  $\frac{1}{t_3}$  byl statisticky významný (protokol č. 4.35, grafy A a B,  $p = 1,61 \times 10^{-13}$ ). Vliv koncentrace kluzné látky byl mnohem významnější než typ kluzné látky (protokol č. 4.35, grafy A a B,  $p = 1,83 \times 10^{-31}$  a  $1,03 \times 10^{-5}$ ). S rostoucí koncentrací všech tří typů kluzných látek docházelo ke statisticky významnému poklesu hodnot tohoto parametru oproti hodnotám zjištěným u samotné mikrokrystalické celulosy (tabulka č. 4.6,  $p \leq 0,0313$ ). Nejvíce snižoval hodnoty tohoto parametru stearan hořečnatý a nejméně Syloid. Docházelo ke snížení z  $0,0075 \text{ MPa}^{-1}$  u samotné mikrokrystalické celulosy až na  $0,0069 \text{ MPa}^{-1}$  u směsi obsahující 1 % stearanu hořečnatého. Tento parametr popisuje rychlost fáze, ve které dochází k plastickým deformacím částic. Snížení hodnot parametru  $\frac{1}{t_3}$  indikuje zpomalení této fáze lisovacího procesu. Kluzné látky stearan hořečnatý a stearyl fumarát sodný zřejmě bránily tvorbě vazeb mezi částicemi. V případě Syloidu patrně nedocházelo k tak výraznému blokování interpartikulárních vazebných interakcí. Částice hydrofilní kluzné látky Syloidu se pravděpodobně zapojovaly do tvorby vazebných interakcí s částicemi plniva, což se projevilo i zvýšením pevnosti tablet, která bude popisována dále. Podobné zvýšení pevnosti tablet při použití Syloidu pozoroval například Feikus.<sup>62</sup>

Hodnoty parametru  $E$  přidáním kluzných látek rostly a celková analýza rozptylu byla statisticky významná (protokol č. 4.36, grafy A a B,  $p = 4,76 \times 10^{-5}$ ). U tohoto parametru byl vliv koncentrace kluzné látky mnohem významnější než typ kluzné látky (protokol č. 4.36, grafy A a B,  $p = 1,43 \times 10^{-14}$  a  $1,97 \times 10^{-6}$ ). Stearyl fumarát měl na hodnoty tohoto parametru statisticky nevýznamný vliv ( $p \geq 0,5200$ ). Došlo pouze k mírnému zvýšení hodnot tohoto parametru z 64,8837 J u samotné mikrokystalické celulosy na 65,0174 J resp. na 64,9243 J u jednotlivých směsí (tabulka č. 4.7). Velký vliv měl naopak stearan hořečnatý. S rostoucí koncentrací této kluzné látky se zvyšovaly i hodnoty parametru  $E$  ze 64,8837 J na 66,4693 J resp. na 67,0995 J (u obou koncentrací  $p = 0$ ). Ze směsí se Syloidem byl zjištěn statisticky významný nárůst hodnot pouze u směsi obsahující 1 % této kluzné látky (ze 64,8837 J na 68,2563 J,  $p = 0$ ). Směs obsahující 0,5 % Syloidu měla hodnoty statisticky nevýznamně snížené (ze 64,8837 J na 64,7798 J,  $p = 0,7027$ ). Tento parametr popisuje celkově energii spotřebovanou během lisování tablety a zahrnuje energii spotřebovanou na přeskupování částic, mezičásticové tření, tření mezi materiálem a lisovacím zařízením, plastické a elastické deformace. A proto není možné říci, je-li žádoucí zvyšování nebo naopak snižování hodnot tohoto parametru. Teoreticky je ale žádoucí, aby byla energie spotřebovaná při lisování co nejnižší, a aby se její podstatná část spotřebovala na tvorbu vazeb.<sup>106</sup>

Přidáním kluzných látek k mikrokystalické celuloze docházelo ke statisticky významnému poklesu hodnot parametru  $E_1$  (protokol č. 4.37, grafy A a B). Vliv kluzných látek na celkovou analýzu rozptylu byl statisticky významný (protokol č. 4.37,  $p = 4,55 \times 10^{-14}$ ). Různé typy kluzných látek i jejich koncentrace statisticky významně ovlivňovaly hodnoty tohoto parametru (protokol č. 4.37, grafy A a B,  $p = 1,59 \times 10^{-13}$  a  $3,35 \times 10^{-20}$ ). Parametr  $E_1$  udává energetickou náročnost prvního děje lisovacího procesu, tj. přeskupování částic. Nejvíce snižoval hodnoty tohoto parametru stearan hořečnatý a nejméně stearyl fumarát sodný (tabulka č. 4.7). Hodnoty parametru  $E_1$  po přidání 0,5 % všech tří typů kluzných látek klesaly z 0,1353 J až na 0,1072 J. V případě stearyl fumarátu sodného a Syloidu byly hodnoty tohoto parametru u 1% směsí mírně vyšší než u 0,5% směsí, ale stále statisticky významně nižší než u samotné mikrokystalické celulosy (tabulka č. 4.7,  $p \leq 0,0058$ ). Směs obsahující 1 % stearanu hořečnatého měla nižší hodnoty než směs obsahující 0,5 % této kluzné látky (0,1072 vs. 0,0978). Podobně jako u parametrů  $a_1$  a  $\frac{1}{t_1}$  je



snížení energetické náročnosti prvního děje způsobeno snížením mezičásticového tření.<sup>239,251,252</sup>

Celkový vliv kluzných látek na parametr  $E_2$  nebyl statisticky významný (protokol č. 4.38, grafy A a B,  $p = 0,1960$ ). Tento parametr vyjadřuje energetickou náročnost elastických deformací materiálu během lisování. Přesto je ale z výsledků vidět významné ovlivnění hodnot tohoto parametru přidáním různých typů kluzné látky (protokol č. 4.38, grafy A a B,  $p = 0,0005$ ) a statisticky nevýznamnou klesající tendenci se vzrůstající koncentrací kluzných látek (protokol č. 4.38, graf B,  $p = 0,1148$ ). Hodnoty tohoto parametru se nejvíce snižovaly po přidání Syloidu. Statisticky významný pokles hodnot parametru  $E_2$  byl zjištěn pouze u směsi s 0,5 % Syloidu (tabulka č. 4.7, pokles z 5,8157 J na 5,7031 J,  $p = 0,0001$ ). Hodnoty zjištěné u směsi obsahující 1 % Syloidu byly nevýznamně nižší (5,7420 J,  $p = 0,1095$ ) než hodnoty zjištěné u samotné mikrokrytalické celulosy (5,8157 J), ale vyšší než u 0,5% směsi této kluzné látky (5,7031 J). Přidáváním stearanu hořečnatého docházelo ke statisticky nevýznamnému nárůstu a přidáváním stearyl fumarátu sodného docházelo ke statisticky nevýznamnému poklesu hodnot tohoto parametru (tabulka č. 4.7,  $p \geq 0,2779$ ). Teoreticky je žádoucí snižování hodnot tohoto parametru, a tedy i elasticity lisovaného materiálu. Vysoká elasticita materiálu totiž může způsobovat víčkování nebo odvrstvování tablet.<sup>253</sup>

Celkové ovlivnění parametru  $E_3$  kluznými látkami je statisticky významné (protokol č. 4.39, grafy A a B,  $p = 1,08 \times 10^{-5}$ ). Různé typy kluzných látek měly na hodnoty parametru  $E_3$  významný vliv (protokol č. 4.39, grafy A a B,  $p = 7,34 \times 10^{-7}$ ). Ještě výraznější bylo ovlivnění nárůstu hodnot tohoto parametru s rostoucí koncentrací kluzné látky (protokol č. 4.39, graf B,  $p = 1,17 \times 10^{-15}$ ). Tento parametr popisuje energetickou náročnost plastické deformace materiálu. Hodnoty tohoto parametru nejvíce zvyšovalo přidání Syloidu. Ke statisticky významnému nárůstu hodnot tohoto parametru došlo až v případě použití 1 % Syloidu, kdy došlo ke zvýšení hodnot z 58,9327 J na 62,3963 J ( $p = 0$ ). U směsi obsahující 0,5 % Syloidu došlo k zanedbatelnému zvýšení z 58,9327 J na 58,9622 J ( $p = 0,9108$ ). Přídavek stearanu hořečnatého významně zvyšoval hodnoty u obou použitých koncentrací (z 58,9327 J na 60,5344 J a 61,1782 J, u obou koncentrací  $p = 0$ ), ale i v případě 1% směsi byly zjištěny nižší hodnoty parametru  $E_3$  než u směsi obsahující 1 % Syloidu (61,1782 J vs. 62,3963 J).

Statisticky nevýznamně zvyšoval hodnoty tohoto parametru stearyl fumarát sodný v obou použitých koncentracích ( $p \geq 0,4480$ ). Směs obsahující Syloid sice při plastických deformacích spotřebovala nejvíce energie, ale na rozdíl od ostatních směsí se energie spotřebovala převážně na tvorbu vazeb. Syloid je na rozdíl od ostatních použitých kluzných látek výrazně hydrofilní a při lisování mikrokrystalické celulosy dochází hlavně k tvorbě vodíkových vazeb a vodíkových můstků. Zvýšená tvorba vazebných interakcí v tabletě připravené ze směsi obsahující Syloid se projevila již dříve zmíněným zvýšením pevnosti tablet.

#### 5.2.7. Analýza rozptylu parametrů lisovací rovnice pro kluzné látky a jejich koncentrace u hydrogenfosforečnanu vápenatého

Výsledky měření vlivu kluzných látek na parametry lisovací rovnice jsou uvedeny v tabulkách č. 4.5 až 4.7. Výsledky analýzy rozptylu jednotlivých parametrů pro směsi kluzných látek s hydrogenfosforečnanem vápenatým jsou v protokolech č. 4.40 až 4.49. Při celkové analýze výsledků hodnocení parametrů lisovací rovnice byl zjištěn nevýznamný vliv kluzných látek na parametry  $\frac{1}{t_1}$ ,  $\frac{1}{t_2}$ ,  $\frac{1}{t_3}$ ,  $E$ ,  $E_1$ ,  $E_2$  a  $E_3$  (protokoly č. 4.43 až 4.49.  $p \geq 0,1114$ ). Tyto výsledky naznačují, že lisovatelnost tohoto plniva je přítomností kluzných látek ovlivňována minimálně.<sup>254</sup> Při následujícím dílčím hodnocení vlivu typů a koncentrací kluzných látek byly u některých z těchto parametrů zjištěny statisticky významné rozdíly. Hodnocení těchto parametrů bude popsáno dále.

Celkový vliv na hodnoty parametru  $a_1$  při lisování směsí hydrogenfosforečnanu vápenatého s kluznými látkami je sice malý, ale statisticky významný (protokol č. 4.40, grafy A a B,  $p = 0,0398$ ). Typ kluzné látky má výraznější vliv než její koncentrace (protokol č. 4.40, grafy A a B,  $p = 8,47 \times 10^{-7}$  a  $0,0009$ ). Hodnoty tohoto parametru se po přidání stearanu hořečnatého významně snižovaly z  $0,1815$  na  $0,1736$  a  $0,1675$  (tabulka č. 4.5,  $p \leq 0,018$ ). U směsi obsahující  $0,5$  % Syloidu bylo zjištěno nevýznamné snížení hodnot tohoto parametru z  $0,1815$  na  $0,1792$  ( $p = 0,3881$ ). Zvýšení koncentrace Syloidu na  $1$  % už statisticky významně snížilo hodnoty parametru  $a_1$  z  $0,1815$  na  $0,1729$  ( $p = 0,0127$ ). Přidáním stearyl fumarátu sodného se hodnoty tohoto parametru mírně, a statisticky nevýznamně, zvýšily z  $0,1815$  na  $0,1839$  a  $0,1844$  ( $p \geq 0,2446$ ). Snížení objemové redukce v případě použití stearanu hořečnatého a Syloidu koreluje s dříve popisovaným zlepšením syvnosti (tabulka č. 4.3;

zvýšení z 11,50 g/s až na 14,23 g/s) směsí hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu s těmito kluznými látkami. V případě směsí se stearyl fumarátem sodným však s rostoucí koncentrací kluzné látky a zlepšováním sypnosti (tabulka č. 4.3; nárůst z 11,50 g/s na 13,73 g/s a 13,29 g/s) dochází k mírnému, a statisticky nevýznamnému, zvýšení objemové redukce.

Celkový vliv kluzných látek na parametr  $a_2$  byl statisticky významný (protokol č. 4.41, grafy A a B,  $p = 0,0011$ ). Typ kluzné látky ovlivňoval hodnoty parametru méně výrazně než její koncentrace (protokol č. 4.41, grafy A a B  $p = 1,75 \times 10^{-5}$  a  $1,25 \times 10^{-11}$ ). Hodnoty tohoto parametru byly nevíce ovlivňovány přidáním 1 % stearanu hořečnatého a nejméně přidáváním Syloidu (viz tabulka č. 4.5). Přidáním 0,5 % všech tří kluzných látek došlo k nárůstu hodnot parametru  $a_2$  z 0,2619 na 0,2678 u směsi se stearyl fumarátem sodným ( $p = 0,0002$ ), na 0,2621 u směsi se stearanem hořečnatým ( $p = 0,9064$ ) a na 0,2697 u směsi se Syloidem ( $p = 0$ ). Hodnoty tohoto parametru po přidání 1 % stearyl fumarátu sodného a stearanu hořečnatého významně klesly pod hodnoty parametru samotného plniva z 0,2619 na 0,2581 ( $p = 0,0035$ ) a na 0,2569 ( $p = 0,0009$ ). Přidáním 1 % Syloidu se hodnoty tohoto parametru v porovnání se samotným plnivem nevýznamně zvýšily (nárůst z 0,2619 na 0,2638,  $p = 0,2414$ ).

Přidání kluzných látek statisticky ovlivnilo celkovou analýzu rozptylu hodnot parametru  $a_3$  (protokol č. 4.42, grafy A a B,  $p = 0,0243$ ). Typ kluzné látky měl větší vliv než její koncentrace (protokol č. 4.42, grafy A a B,  $p = 6,26 \times 10^{-6}$  a  $1,07 \times 10^{-5}$ ). Hodnoty tohoto parametru byly přidavkem stearanu hořečnatého statisticky významně zvyšovány z 0,5565 na 0,5643 a 0,5756 (tabulka č. 4.5, protokol č. 4.42, grafy A a B,  $p \leq 0,0249$ ). Přidání 0,5 % stearyl fumarátu sodného vedlo k mírnému a významnému poklesu hodnot tohoto parametru z 0,5565 na 0,5483 ( $p = 0,0406$ ). U směsi obsahující 1 % stearyl fumarátu sodného však došlo ke statisticky nevýznamnému nárůstu hodnot parametru  $a_3$  nad hodnotu zjištěnou u samotného hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu (0,5574 vs. 0,5565,  $p = 0,7934$ ). V případě kluzné látky Syloidu byl sledován nevýznamný pokles hodnot tohoto parametru při použití 0,5 % (z 0,5565 na 0,5512,  $p = 0,1417$ ) a statisticky nevýznamný nárůst nad hodnoty samotného plniva při použití 1 % (z 0,5565 na 0,5633,  $p = 0,1301$ ). Nárůst hodnot toho parametru může být způsoben tvorbou filmu kluzných

látek na povrchu částic plniva.<sup>239</sup> Použité kluzné látky mohou bránit odchodu případného vzduchu, který je obsažen uvnitř částic plniva a případně bránit průchodu vzduchu mezi částicemi.<sup>249,250</sup>

Parametr  $\frac{1}{t_1}$  se při celkovém hodnocení testem ANOVA jevil jako nevýznamný (protokol č. 4.43, grafy A a B,  $p = 0,1910$ ). Vliv typu kluzné látky je významný (protokol č. 4.43, graf A a B,  $p = 0,0005$ ) a vliv koncentrace se jevil jako nevýznamný (protokol 4.43, graf B,  $p = 0,0769$ ). U směsi se stearanem hořečnatým a Syloidem bylo pozorováno mírné snížení hodnot tohoto parametru (viz tabulka č. 4.6). Toto snížení hodnot parametru  $\frac{1}{t_1}$  bylo statisticky významné pouze u směsi s 1 % stearanu hořečnatého (tabulka č. 4.6, pokles z  $1,4938 \text{ MPa}^{-1}$  na  $1,3400 \text{ MPa}^{-1}$ ,  $p = 0,0033$ ). U směsi se stearylufumarátem sodným bylo pozorováno mírné, a statisticky nevýznamné, zvýšení hodnot parametru  $\frac{1}{t_1}$  (tabulka č. 4.6,  $p \geq 0,1836$ ). Toto plnivo má samo o sobě, v porovnání s ostatními použitými plnivými, nejlepší tokové vlastnosti. Byla u něj, v porovnání s mikrokrytalickou celulosou a laktosou, zjištěna nejvyšší sypnost (tabulka č. 4.3,  $11,50 \text{ g/s}$  vs.  $6,03 \text{ g/s}$  a  $10,14 \text{ g/s}$ ) a dále rovněž nejnižší hodnoty Hausnerova poměru (tabulka č. 4.3,  $1,14$  vs.  $1,22$  a  $1,17$ ). Z výsledků je vidět, že stearan hořečnatý a Syloid snižovaly objemovou redukci první fáze lisování (statisticky významné snížení hodnot parametru  $a_1$ ), ale zároveň mírně zpomalovaly její průběh (snížení hodnot parametru  $\frac{1}{t_1}$ ).

Celkové hodnocení vlivu kluzných látek na parametr  $\frac{1}{t_2}$  se jevilo jako statisticky nevýznamné (protokol č. 4.44, grafy A a B,  $p = 0,1743$ ). Analýza rozptylu však prokázala významný vliv typu kluzné látky i malý, ale přesto statisticky významný vliv její koncentrace na hodnoty tohoto parametru (protokol č. 4.44, grafy A a B,  $p = 0,0006$  a  $0,0317$ ) patrný u směsi se stearanem hořečnatým. S rostoucí koncentrací stearanu hořečnatého docházelo k poklesu hodnot parametru  $\frac{1}{t_2}$ . Statisticky významný vliv byl zjištěn pouze u směsi obsahující 1 % stearanu hořečnatého (tabulka č. 4.6, snížení z  $0,1128 \text{ MPa}^{-1}$  na  $0,1083 \text{ MPa}^{-1}$ ,  $p = 0,0038$ ). U směsi obsahující stearylufumarát sodný a Syloid nebyl pozorován statisticky významný vliv na hodnoty parametru  $\frac{1}{t_2}$  (tabulka č. 4.6,  $p \geq 0,0675$ ). Při použití 0,5 % těchto kluzných látek došlo k mírnému nárůstu hodnot tohoto parametru.

U 1% směsi stearylufumarátu byly naměřené hodnoty mezi hodnotami zjištěnými u samotného plniva a 0,5% směsi. Směs obsahující 1 % Syloidu měla nižší hodnoty než samotné plnivo.

Přidání kluzných látek mělo celkově statisticky nevýznamný vliv na parametr  $\frac{1}{t_3}$  (protokol č. 4.45, grafy A a B,  $p = 0,1443$ ). Při dílčím hodnocení jednotlivých faktorů se ukázal jako významný vliv typu kluzné látky (protokol č. 4.45, grafy A a B,  $p = 0,0007$ ) i koncentrace kluzné látky (protokol č. 4.45, graf B,  $p = 0,0062$ ). Statisticky významné ovlivnění hodnot však bylo pozorováno pouze u směsi s 1 % stearanu hořečnatého, u níž došlo ke snížení hodnot (tabulka č. 4.6, pokles z  $0,0033 \text{ MPa}^{-1}$  na  $0,0032 \text{ MPa}^{-1}$ ,  $p = 0,0011$ ). U směsi s 0,5 % Syloidu došlo ke statisticky nevýznamnému nárůstu hodnot parametru  $\frac{1}{t_3}$  (tabulka č. 4.6, nárůst z  $0,0033 \text{ MPa}^{-1}$  na  $0,0034 \text{ MPa}^{-1}$ ,  $p = 0,1656$ ). Hodnoty zjištěné u směsi obsahující 1 % Syloidu byly přibližně na stejné úrovni jako hodnoty u samotného plniva (tabulka č. 4.6, v obou případech  $0,0033 \text{ MPa}^{-1}$ ,  $p = 0,1540$ ). Při použití stearylufumarátu sodného bylo pozorováno statisticky nevýznamné zvýšení hodnot parametru  $\frac{1}{t_3}$  (tabulka č. 4.6, zvýšení z  $0,0033 \text{ MPa}^{-1}$  na  $0,0034 \text{ MPa}^{-1}$  u obou směsí,  $p \geq 0,1047$ ).

Celková ANOVA vlivu kluzných látek na hodnoty parametru  $E$  se jevila jako nevýznamná (protokol č. 4.46, grafy A a B,  $p = 0,1131$ ). Dílčí hodnocení vlivu typu kluzné látky a její koncentrace se jeví jako statisticky významné (protokol č. 4.46, grafy A a B,  $p = 9,67 \times 10^{-5}$  a  $0,0062$ ). Přidáváním stearylufumarátu sodného docházelo ke statisticky významnému poklesu hodnot sledovaného parametru (tabulka č. 4.7, snížení z  $102,1233 \text{ J}$  až na  $99,1237 \text{ J}$ ,  $p \leq 0,0134$ ). U směsi obsahující 1 % stearylufumarátu sodného byly zjištěny mírně vyšší hodnoty parametru  $E$  než u směsi obsahující 0,5 % (tabulka č. 4.7,  $99,3005 \text{ J}$  vs.  $99,1237 \text{ J}$ ). S rostoucí koncentrací přidávaného stearanu hořečnatého se hodnoty významně zvyšovaly. Přidání 0,5 % této kluzné látky k hydrogenfosforečnanu vápenatému nebylo statisticky významné (tabulka č. 4.7, nárůst z  $102,1233 \text{ J}$  na  $102,5209 \text{ J}$ ,  $p = 0,6975$ ). Nárůst zjištěný u 1% směsi ale už statisticky významný byl (tabulka č. 4.7, nárůst z  $102,1233 \text{ J}$  na  $104,6143 \text{ J}$ ,  $p = 0,0219$ ). Přídavek 0,5 % Syloidu významně snižoval hodnoty parametru  $E$ , ale přídavek 1 % nevýznamně zvýšil jeho hodnoty nad hodnoty samotného

plniva (tabulka č. 4.7, snížení z 102,1233 J na 99,4071 J,  $p = 0,0138$ ; poté nárůst z 102,1233 J na 103,0906 J,  $p = 0,4526$ ).

Analýza rozptylu pro parametr  $E_1$  vykazovala nevýznamnost celkového vlivu kluzných látek, typu kluzné látky i její koncentrace (protokol č. 4.47, grafy A a B,  $p \geq 0,0668$ ). S výjimkou směsi obsahující 1 % Syloidu (tabulka č. 4.7, nárůst z 0,0740 J na 0,0749 J,  $p = 0,5882$ ) byl zjištěn pokles hodnot tohoto parametru pod hodnotu zjištěnou u samotného plniva (tabulka č. 4.7, pokles z 0,0740 J až na 0,0703 J). Statisticky významné snížení bylo pozorováno u směsi obsahující 1 % stearylfulmarátu sodného (tabulka č. 4.7, pokles z 0,0740 J na 0,0703,  $p = 0,0197$ ). Jinak byl vliv kluzných látek statisticky nevýznamný (tabulka č. 4.7,  $p \geq 0,1363$ ). Přestože byly zjištěné poklesy hodnot parametru  $E_1$  u většiny směsí statisticky nevýznamné, je vidět tendence snižovat energetickou náročnost prvního děje lisovacího procesu, ve kterém dochází k přeskupování částic spojeného s mezičásticovým třením, kohezí částic a třením mezi lisovaným materiálem a stěnou lisovacího zařízení.<sup>106</sup>

Celkový test ANOVA parametru  $E_2$  byl statisticky nevýznamný (protokol č. 4.48, grafy A a B,  $p = 0,0530$ ), ale vliv typu i koncentrace kluzné látky se však jevil jako statisticky významný (protokol č. 4.48, grafy A a B,  $p = 6,41 \times 10^{-5}$  a  $7,23 \times 10^{-5}$ ). S rostoucí koncentrací stearylfulmarátu sodného a stearanu hořečnatého se hodnoty parametru  $E_2$  snižovaly (tabulka č. 4.7, snížení z 1,4037 J až na 1,3449 J). Toto snižování bylo statisticky významné až u směsí obsahujících 1 % kluzné látky (tabulka č. 4.7, snížení z 1,4037 J na 1,3449 J u stearylfulmarátu sodného a na 1,3709 J v případě stearanu hořečnatého,  $p \leq 0,0084$ ). Přidáním 0,5 % Syloidu se hodnoty statisticky významně zvýšily (tabulka č. 4.7, nárůst z 1,4037 J na 1,4327 J,  $p = 0,0130$ ). S dalším přidáváním se sice hodnoty parametru  $E_2$  snížily, ale stále byly vyšší než u samotného plniva. Tento rozdíl však byl statisticky nevýznamný (tabulka č. 4.7, nárůst z 1,4037 J na 1,4150 J,  $p = 0,5173$ ).

Celková ANOVA vlivu kluzných látek na parametr  $E_3$  byla statisticky nevýznamná (protokol č. 4.49, grafy A a B,  $p = 0,1114$ ). Vliv kluzných látek a jejich koncentrace už ale významný byl (protokol č. 4.49, grafy A a B,  $p = 0,0001$  a  $0,0054$ ). Přidání stearylfulmarátu sodného, v porovnání s hodnotami zjištěnými u samotného plniva, významně snižovalo hodnoty parametru  $E_3$  (tabulka č. 4.7, pokles z 100,6457 J na 97,8853 J u 1% směsi a až na

97,6552 J v případě 0,5% směsi,  $p \leq 0,0132$ ). Naopak směsi obsahující stearan hořečnatý měly vyšší hodnoty tohoto parametru (tabulka č. 4.7, nárůst z 100,6457 J na 101,0459 J a 103,1708 J). Pouze v případě 1% směsi s touto kluznou látkou bylo zvýšení statisticky významné (tabulka č. 4.7,  $p = 0,0202$ ). Po přidání 0,5 % Syloidu se hodnoty parametru  $E_3$  významně snížily (tabulka č. 4.7, pokles z 100,6457 J na 97,9013 J,  $p = 0,0126$ ), ale další přidávání této kluzné látky vedlo k nevýznamnému nárůstu hodnot nad hodnoty zjištěné u samotného plniva (tabulka č. 4.7, nárůst z 100,6457 J na 101,6007 J,  $p = 0,4577$ ). V případě tohoto plniva by možná bylo zajímavé hodnocení směsí obsahujících nižší než 0,5% koncentraci kluzných látek. Hodnoty zjištěné u směsí s 0,5 % kluzné látky jsou vždy nižší než u směsí s 1 % a v případě stearyl fumarátu sodného a Syloidu i nižší než u samotného plniva. Niazi ve své knize popisuje různé formulace pevných lékových forem. V kombinaci s fosforečnanem vápenatým doporučuje použít mnohem nižší koncentrace těchto kluzných látek.<sup>255</sup>

Celkově byly v případě hydrogenfosforečnanu vápenatého hodnoty parametrů lisovací rovnice ovlivněny nejméně ze všech plniv. Největší vliv na průběh lisování tohoto plniva má stearan hořečnatý, zvláště pak v případě 1 % směsi. U této směsi jsou, s výjimkou parametru  $E_1$ , rozdíly mezi hodnotami zjištěnými u samotného plniva statisticky významné. Naopak nejmenší vliv na hodnoty parametrů lisovací rovnice při hodnocení směsí s hydrogenfosforečnanem vápenatým má Syloid v 1% koncentraci. U této směsi byl statisticky významně ovlivněn pouze parametr  $a_1$ , který je závislý především na sypanosti hodnoceného materiálu.

#### 5.2.8. Analýza rozptylu parametrů lisovací rovnice pro kluzné látky a jejich koncentrace u laktosy

Výsledky hodnocení vlivu kluzných látek na hodnoty parametrů lisovací rovnice jsou uvedeny v tabulkách č. 4.5 až 4.7. Výsledky statistického hodnocení jsou uvedeny v protokolech č. 4.50 až 4.59. Celková analýza testem ANOVA vlivu typu a koncentrace kluzné látky přidávané k laktose byla statisticky významná pro všechny sledované parametry (protokoly č. 4.50 až 4.59,  $p \leq 0,0266$ ).

V případě parametru  $a_1$  byla statisticky významná celková ANOVA i dílčí test vlivu typu a koncentrace kluzné látky (protokol č. 4.50, grafy A a B,  $p = 5,62 \times 10^{-5}$ ,  $4,91 \times 10^{-20}$  a 0,0218). U směsi obsahující 0,5 % stearyl fumarátu sodného došlo ke statisticky nevýznamnému snížení hodnot tohoto parametru (tabulka č. 4.5, z 0,1071 na 0,1043,  $p = 0,5120$ ). V případě směsi s 0,5 % Syloidu dochází k zvýšení hodnot parametru  $a_1$  (tabulka č. 4.5, z 0,1071 na 0,1202,  $p = 0,0054$ ). U obou 1% směsí Syloidu a stearyl fumarátu sodného je tento nárůst statisticky významný (tabulka č. 4.5, z 0,1071 na 0,1333 u 1% směsi Syloidu a na 0,1191 u 1% směsi stearyl fumarátu sodného,  $p \leq 0,0037$ ). Naproti tomu rostoucí koncentrace výrazně hydrofobního stearanu hořečnatého hodnoty parametru  $a_1$ , v porovnání s hodnotami zjištěnými u samotné laktosy, statisticky významně snižuje (tabulka č. 4.5, z 0,1071 na 0,0839 a 0,0829,  $p = 0$ ). Teoretická objemová redukce přeskupování částic při lisování směsí se stearanem hořečnatým je tedy menší než u směsí s ostatními kluznými látkami.

Celková analýza vlivu kluzných látek na parametr  $a_2$  byla statisticky významná (protokol č. 4.51, grafy A a B,  $p = 0,0065$ ). Vliv koncentrace kluzné látky se jevil významnější než její typ (protokol č. 4.51, grafy A a B,  $p = 1,16 \times 10^{-8}$  a  $1,47 \times 10^{-5}$ ). Hodnoty tohoto parametru byly po přidání kluzné látky vždy vyšší než u samotné laktosy (tabulka č. 4.5, nárůst z 0,2423 až na 0,2542). V případě obou směsí stearyl fumarátu sodného a 0,5% směsi stearanu hořečnatého a Syloidu byl tento nárůst hodnot statisticky významný (tabulka č. 4.5,  $p \leq 0,045$ ). I přes to, že v případě směsí obsahujících 1 % stearanu hořečnatého a Syloidu byly zjištěné hodnoty vyšší než u samotné laktosy, nebyl zjištěný rozdíl statisticky významný ( $p \geq 0,1324$ ).

Vliv kluzných látek na parametr  $a_3$  byl celkově statisticky významný (protokol č. 4.52, grafy A a B,  $p = 0,0004$ ). Při dílčím hodnocení byl vliv typu a koncentrace přidávané kluzné látky také významný (protokol č. 4.52, grafy A a B,  $p = 1,66 \times 10^{-17}$  a 0,0248). S rostoucí koncentrací stearyl fumarátu sodného a Syloidu byl pozorován pokles hodnot tohoto parametru (tabulka č. 4.5, pokles z 0,6506 až na 0,6236 u 1% směsi se Syloidem,  $p \leq 0,0005$ ). Hodnoty zjištěné v případě směsi obsahující 0,5 % stearyl fumarátu sodného však nebyly v porovnání s hodnotami samotného plniva statisticky významné (tabulka č. 4.5,  $p = 0,1033$ ). Směsi obsahující stearan hořečnatý měly naopak hodnoty parametru  $a_3$



významně vyšší než samotné plnivo (tabulka č. 4.5, nárůst z 0,6506 na 0,6704 a 0,6707, u obou koncentrací  $p = 0,0002$ ). Rozdílné chování směsí s touto kluznou látkou by mohlo být způsobeno jejím výrazně hydrofobním charakterem.<sup>239</sup>

Vliv kluzných látek na rychlost objemové redukce první fáze lisovacího procesu byl statisticky významný (protokol č. 4.53, grafy A a B,  $p = 0,0018$ ). Také dílčí testy prokázaly statisticky významný vliv typu a koncentrace kluzné látky (protokol č. 4.53, grafy A a B,  $p = 7,17 \times 10^{-7}$  a  $2,08 \times 10^{-9}$ ). S rostoucí koncentrací všech tří kluzných látek byl zjištěn nárůst hodnot parametru  $\frac{1}{t_1}$  (tabulka č. 4.6, nárůst z  $1,4305 \text{ MPa}^{-1}$  až na  $2,2089 \text{ MPa}^{-1}$  u 1% směsi se stearylfumarátem sodným). Nárůst hodnot tohoto parametru u obou směsí se stearanem hořečnatým však nebyl statisticky významný (tabulka č. 4.6, nárůst z  $1,4305 \text{ MPa}^{-1}$  na  $1,4920 \text{ MPa}^{-1}$  u 1% směsi,  $p \geq 0,6399$ ) U směsí ostatních kluzných látek byl nárůst statisticky významný ( $p \leq 0,045$ ).

Celková ANOVA vlivu kluzných látek na parametr  $\frac{1}{t_2}$  byla statisticky významná (protokol č. 4.54, grafy A a B,  $p = 0,0011$ ). Vliv kluzných látek a jejich koncentrace byl také významný (protokol č. 4.54, grafy A a B,  $p = 2,30 \times 10^{-10}$  a  $1,46 \times 10^{-6}$ ). I u tohoto parametru byly rozdíly mezi směsmi s hydrofilnějším stearylfumarátem sodným, hydrofilním Syloidem a hydrofobním stearanem hořečnatým. U stearylfumarátu sodného docházelo ke zvyšování hodnot parametru (tabulka č. 4.6, nárůst z  $0,0824 \text{ MPa}^{-1}$  na  $0,0855 \text{ MPa}^{-1}$  a  $0,0916 \text{ MPa}^{-1}$ ). Tento nárůst byl ale statisticky významný až při použití 1 % této kluzné látky ( $p = 0,0793$  u 0,5% směsi;  $p = 0$  u 1% směsi). U Syloidu došlo ke statisticky významnému nárůstu u obou koncentrací v porovnání se samotným plnivem. Hodnoty zjištěné u směsi s 0,5 % Syloidu byly mírně vyšší než hodnoty zjištěné u směsi obsahující 1 % této kluzné látky (tabulka č. 4.6, nárůst z  $0,0824 \text{ MPa}^{-1}$  na  $0,0930 \text{ MPa}^{-1}$  u 0,5% směsi a  $0,0923 \text{ MPa}^{-1}$  u 1% směsi, v obou případech  $p = 0$ ). Hodnoty tohoto parametru zjištěné u směsí se stearanem hořečnatým byly u obou koncentrací statisticky nevýznamně nižší než hodnoty zjištěné u samotného plniva. Zajímavé je, že hodnoty tohoto parametru jsou nižší u 0,5% směsi než u 1% (tabulka č. 4.6, pokles z  $0,0824 \text{ MPa}^{-1}$  na  $0,0805 \text{ MPa}^{-1}$  a  $0,0817 \text{ MPa}^{-1}$ ,  $p \geq 0,3216$ ).

Celkový vliv kluzných látek na rychlostní parametr  $\frac{1}{t_3}$  byl statisticky významný (protokol č. 4.55, grafy A a B,  $p = 0,0001$ ). Vliv koncentrace kluzné látky se jeví jako

významnější než typ kluzné látky (protokol č. 4.55, grafy A a B,  $p = 9,51 \times 10^{-16}$  a  $9,67 \times 10^{-5}$ ). Hodnoty tohoto parametru byly u všech směsí vyšší než hodnota zjištěná pro samotné plnivo (tabulka č. 4.6, nárůst z  $0,0034 \text{ MPa}^{-1}$  až na  $0,0039 \text{ MPa}^{-1}$  u 1% směsi stearylufumarátu sodného). U obou koncentrací stearylufumarátu sodného a Syloidu a u 0,5% směsi se stearanem hořečnatým docházelo k výraznému nárůstu hodnot tohoto parametru ( $p \leq 0,0220$ ). Hodnoty zjištěné u směsi obsahující 1 % stearanu hořečnatého byly nevýznamně vyšší než u samotného plniva (tabulka č. 4.6, nárůst z  $0,0034 \text{ MPa}^{-1}$  na  $0,0035 \text{ MPa}^{-1}$ ,  $p = 0,0691$ ).

Vliv kluzných látek na parametr  $E$ , popisující celkovou energetickou náročnost lisovacího děje, byl celkově statisticky významný (protokol č. 4.56, grafy A a B,  $p = 2,61 \times 10^{-5}$ ). Jednotlivé typy i koncentrace se také jevily jako statisticky významné (protokol č. 4.56, grafy A a B,  $p = 0,0220$  a  $4,7 \times 10^{-21}$ ). Celkové množství spotřebované energie se s rostoucí koncentrací kluzných látek vždy významně snižovalo (tabulka č. 4.7, pokles z  $124,4274 \text{ J}$  až na  $106,6891 \text{ J}$  u 1% směsi se stearylufumarátem sodným,  $p \leq 0,0011$ ). Kluzné látky snižovaly hodnoty tohoto parametru v pořadí stearylufumarát sodný, Syloid a nejméně pak stearan hořečnatý (viz tabulka č. 4.7). Zajímavé je, že ve stejném pořadí klesala i pevnost lisovaných tablet, která bude diskutována dále, což nebylo pozorováno u směsí kluzných látek s jinými plnivy.

Statisticky významné bylo celkové ovlivnění parametru  $E_1$  kluznými látkami a koncentrací kluzné látky (protokol č. 4.57, grafy A a B,  $p = 0,0001$  a  $1,32 \times 10^{-20}$ ). Mezi jednotlivými typy kluzných látek se testem ANOVA neprojevíly statisticky významné rozdíly (protokol č. 4.57, grafy A a B,  $p = 0,3444$ ). Ty se projevíly až po podrobném zkoumání výsledků směsí jednotlivých kluzných látek. U všech směsí byl zjištěn statisticky významný pokles hodnot parametru  $E_1$  v porovnání s hodnotou zjištěnou při lisování samotného plniva (tabulka č. 4.7, pokles z  $0,0516 \text{ J}$  až a  $0,0351 \text{ J}$  u 1% směsi se stearanem hořečnatým,  $p \leq 0,0005$ ). U obou koncentrací stearanu hořečnatého došlo k výraznému poklesu hodnot tohoto parametru (tabulka č. 4.7, pokles z  $0,0516 \text{ J}$  na  $0,0363 \text{ J}$  a  $0,0351 \text{ J}$ , v obou případech  $p = 0$ ). V případě směsí se stearylufumarátem sodným byl tento pokles rovněž statisticky významný, ale pozvolnější (tabulka č. 4.7, pokles z  $0,0516 \text{ J}$  na  $0,0404 \text{ J}$  a  $0,0354 \text{ J}$ ,  $p \leq 0,0003$ ). Směs obsahující 0,5 % Syloidu měla mnohem nižší hodnotu parametru  $E_1$  než

1% směs této kluzné látky s laktosou (tabulka č. 4.7, 0,0379 J vs. 0,0417 J). U obou směsí se Syloidem bylo snížení statisticky významné ( $p \leq 0,0005$ ). Snížení hodnot tohoto parametru indikuje sníženou spotřebu energie během fáze předlisování, a je v souladu i se zjištěným zlepšením tokových vlastností charakterizovaných hodnotami Hausnerova poměru (tabulka č. 4.3, pokles z 1,17 až na 1,06).

Celkový vliv kluzných látek na energetický parametr  $E_2$  byl statisticky významný (protokol č. 4.58, grafy A a B,  $p = 0,0266$ ). Vliv koncentrace kluzné látky se jeví jako významnější než její typ (protokol č. 4.58, grafy A a B,  $p = 3,82 \times 10^{-8}$  a 0,0020). U většiny směsí docházelo k poklesu hodnot parametru  $E_2$  (tabulka č. 4.7 pokles z 1,9017 J až na 1,7757 J). U směsí obsahujících 0,5 % stearylfulmarátu sodného a stearanu hořečnatého nebyla změna hodnot tohoto parametru v porovnání s hodnotami pro samotné plnivo statisticky významná ( $p \geq 0,3359$ ). U 1% směsí stearylfulmarátu sodného a stearanu hořečnatého už byl tento pokles statisticky významný (tabulka č. 4.7, pokles z 1,9017 J na 1,8138 J a 1,8146 J,  $p \leq 0,0016$ ). V případě směsí se Syloidem byl pokles hodnot statisticky významný u obou koncentrací (tabulka č. 4.7, pokles z 1,9017 J na 1,7784 J a 1,7757 J,  $p \leq 0,0008$ ).

Parametr  $E_3$  byl kluznými látkami statisticky významně ovlivňován (protokol č. 4.59, grafy A a B,  $p = 2,69 \times 10^{-5}$ ). Přidáním všech tří typů kluzných látek docházelo k poklesu hodnot tohoto parametru (protokol č. 4.59, grafy A a B,  $p = 0,0202$ ). Se vzrůstající koncentrací všech tří typů kluzných látek docházelo ke snižování hodnot tohoto parametru (protokol č. 4.59, graf B,  $p = 5,90 \times 10^{-21}$ ). Toto snižování hodnot bylo vždy statisticky významné a největší u směsi s 1 % stearylfulmarátu sodného (tabulka č. 4.7, pokles z 122,4741 J až na 104,8399 J,  $p \leq 0,0011$ ). Podobně jako u parametru  $E$  je možné vidět souvislosti mezi parametrem  $E_3$  a pevností tablet, která je diskutována dále.

### 5.3. Hodnocení vlastností tablet

#### 5.3.1. Vliv typu plniva na pevnost tablet

Výsledky hodnocení pevnosti tablet jsou uvedeny v tabulce č. 4.8 a v protokolu č. 4.60. Mezi jednotlivými typy plniv jsou patrné velmi významné rozdíly radiální pevnosti lisovaných tablet (protokol č. 4.60, graf A,  $p = 0$ ). Pevnost lisovaných tablet klesala v pořadí

mikrokrytalická celuloza, hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát a laktosa (tabulka č. 4.8, 3,24 MPa, 0,71 MPa a 0,39 MPa). Davies ve své práci porovnával vliv tvaru tablety na pevnost tablet lisovaných z mikrokrytalické celulosy Avicel PH-102, hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu Emcompress a laktosy Pharmatose DCL 21. Pevnost tablet shodného tvaru, ale z různých plniv, klesala ve stejném pořadí.<sup>256</sup> Tyto rozdíly mohou být vysvětlovány různými vazebnými mechanismy mezi částicemi použitých plniv, nebo různou velikostí částic, a s tím spojeným specifickým povrchem. Ilic porovnával pevnost tablet lisovaných z různých typů laktosy, které se lišily ve velikosti částic, a tedy i specifickým povrchem. Zjistil, že tablety lisované z materiálů s menšími částicemi a vyšším specifickým povrchem měly vyšší pevnost než tablety lisované z materiálů s většími částicemi a nižším specifickým povrchem.<sup>257</sup> K podobným závěrům došel i Obae při porovnávání dvou typů mikrokrytalické celulosy a Schlack při porovnávání dvou typů hydrogenfosforečnanu vápenatého.<sup>72,258</sup>

Tablety lisované z mikrokrytalické celulosy měly ve srovnání s tabletami z ostatních použitých materiálů nejvyšší pevnost (tabulka č. 4.8, 3,24 MPa vs. 0,71 MPa a 0,39 MPa). Ke stejným závěrům ve své práci došel i Nyström.<sup>74</sup> Mikrokrytalická celuloza ve své struktuře obsahuje velké množství volných hydroxylových skupin a při jejím lisování dochází k tvorbě vodíkových vazeb, vodíkových můstků a případně k proplétání celulosových řetězců.<sup>259</sup>

Radiální pevnost tablet lisovaných z hydrogenfosforečnanu vápenatého byla výrazně nižší než v případě tablet lisovaných z mikrokrytalické celulosy (tabulka č. 4.8, 0,71 MPa vs. 3,24 MPa). Příčinou je fragmentace plniva, ke které může během lisování docházet opakovaně, a vznik méně pevných vazeb.<sup>27</sup>

Tablety lisované z laktosy měly v porovnání s tabletami lisovanými z ostatních plniv nejnižší pevnost (tabulka č. 4.8, 0,39 MPa vs. 0,71 MPa a 3,24 MPa). Jedná se o síťovanou laktosu, jejíž částice jsou v podstatě relativně velké krystaly s úzkou distribucí velikosti částic (tabulka č. 4.1). Studie prováděné Vromansem a jeho kolegy prokázaly, že při lisování laktosy dochází k velmi výrazné fragmentaci, a že se s rostoucí velikostí částic lisované laktosy rapidně snižuje pevnost tablet.<sup>69,260</sup> Výrobce ve svých materiálech tvrdí, že tento typ laktosy sám o sobě není vhodný k přímému lisování a pro dosažení vyšší pevnosti tablet

by měl být kombinován s dalšími plnivými.<sup>261</sup> Haware ve své práci porovnával devět typů laktosy a zjistil, že tablety lisované ze síťované  $\alpha$ -laktosy monohydrátu Spherolac 100 měly ve většině případů nejnižší pevnost.<sup>262</sup>

Výsledky měření specifického povrchu jsou uvedeny v tabulce č. 4.4. Nejvyšší hodnoty specifického povrchu byly zjištěny u hydrogenfosforečnanu vápenatého ( $2,428 \text{ m}^2/\text{g}$ ), nižší u mikrokrystalické celulosy ( $1,506 \text{ m}^2/\text{g}$ ) a nejnižší u laktosy ( $0,436 \text{ m}^2/\text{g}$ ). Tablety lisované z hydrogenfosforečnanu vápenatého měly, i přes nejvyšší hodnoty specifického povrchu, nižší pevnost než tablety lisované z mikrokrystalické celulosy (tabulka č. 4.8,  $3,24 \text{ MPa}$  vs.  $0,71 \text{ MPa}$ ). Ke stejným závěrům ve své práci došel i Busignies, který popisoval vztah mezi specifickým povrchem a pevností tablet lisovaných z mikrokrystalické celulosy, laktosy a hydrogenfosforečnanu vápenatého anhydrátu. Tvrdí, že je to způsobeno tvorbou jiných vazebných interakcí mezi částicemi a jiným chováním materiálů během lisování.<sup>263</sup>

### 5.3.2. Vliv typu a koncentrace kluzné látky na pevnost tablet

Vlivu typu a koncentrace kluzných látek na radiální pevnost tablet je potřeba hodnotit u jednotlivých plniv zvlášť, protože při celkové analýze se jejich vliv jeví jako nevýznamný (protokol č. 4.60, grafy B a C,  $p = 0,2992$  a  $0,3149$ ).

Celkový vliv na radiální pevnost tablet lisovaných ze směsí s mikrokrystalickou celulosou byl statisticky významný (protokol č. 4.61, grafy A a B,  $p = 4,14 \times 10^{-14}$ ). Vliv typu a koncentrace kluzné látky na tablety lisované z mikrokrystalické celulosy byl rovněž statisticky významný (protokol č. 4.61, grafy A a B,  $p = 3,01 \times 10^{-22}$  a  $6,37 \times 10^{-12}$ ). S rostoucí koncentrací přidávaného stearanu hořečnatého klesala pevnost tablet (tabulka č. 4.8, pokles z  $3,24 \text{ MPa}$  na  $2,76 \text{ MPa}$  a  $2,20 \text{ MPa}$ ). Vliv stearanu hořečnatého na pevnost tablet lisovaných z mikrokrystalické celulosy se stejnými závěry zkoumal i Almaya.<sup>264</sup> Menší vliv na snižování pevnosti tablet měl stearyl fumarát sodný (tabulka č. 4.8, pokles z  $3,24 \text{ MPa}$  na  $3,21 \text{ MPa}$  a  $3,09 \text{ MPa}$ ). Naopak přidání Syloidu vedlo k nárůstu pevnosti tablet (tabulka č. 4.8, nárůst z  $3,24 \text{ MPa}$  na  $3,53 \text{ MPa}$  a  $3,31 \text{ MPa}$ ). Zvýšená pevnost tablet je pozorovatelná při lisování silicifikovaných mikrokrystalických celulos, ale u fyzikálních směsí to není obvyklé.<sup>92,265</sup> Podobné zvýšení pevnosti tablet se stejnou kluznou látkou však pozoroval

také Feikus a jeho kolegové.<sup>62</sup> Největší negativní vliv na pevnost tablet lisovaných ze směsí s mikrokrytalickou celulosou měla přítomnost stearanu hořečnatého. V případě 1% směsi se snížila radiální pevnost tablet přibližně o třetinu (tabulka č. 4.8, pokles z 3,24 MPa na 2,20 MPa).

Celkový vliv všech tří typů kluzných látek na pevnost tablet lisovaných z hydrogenfosforečnanu vápenatého byl statisticky významný (protokol č. 4.62, grafy A a B,  $p = 0,0171$ ). Vliv typu kluzné látky se jevil jako nevýznamný (protokol č. 4.62, graf A,  $p = 0,0539$ ). Vliv koncentrace přidávané kluzné látky už ale statisticky významný byl (protokol č. 4.62, graf B,  $p = 7,13 \times 10^{-11}$ ). Přidáváním stearylufumarátu sodného a stearanu hořečnatého docházelo k podobnému snižování pevnosti tablet lisovaných z těchto směsí (tabulka č. 4.8, pokles z 0,71 MPa až na 0,63 MPa u obou 1% směsí). V případě tablet lisovaných ze směsí se Syloidem byl pokles ještě výraznější (tabulka č. 4.8, pokles z 0,71 MPa na 0,61 MPa a 0,57 MPa). Většina kluzných látek má obecně na pevnost tablet lisovaných z hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu malý vliv z důvodu fragmentace částic během lisování.<sup>266,27</sup>

Celkový vliv typu a koncentrace kluzné látky na pokles radiální pevnosti tablet z laktosy byl statisticky významný (protokol č. 4.63, grafy A a B,  $p = 0,0249$ ). Vliv typu přidávané kluzné látky byl statisticky významný (protokol č. 4.63, grafy A a B,  $p = 0,0002$ ). S rostoucí koncentrací kluzné látky se pevnost tablet statisticky významně snižovala (protokol č. 4.63, graf B,  $p = 3,49 \times 10^{-7}$ ). Nejnižší pevnost měly tablety lisované ze směsi se stearem hořečnatým (tabulka č. 4.8, pokles z 0,39 MPa na 0,31 MPa a 0,29 MPa). Podobný pokles pevnosti tablet, s rostoucí koncentrací kluzné látky, pozoroval Uchimoto při hodnocení vlivu stearanu hořečnatého na pevnost tablet z laktosy a kukuřičného škrobu.<sup>44</sup> Menší vliv na pevnost tablet lisovaných se směsí laktosy měl Syloid (tabulka č. 4.8, pokles z 0,39 MPa na 0,35 MPa a 0,34 MPa). Nejmenší vliv na pevnost tablet měl stearylufumarát sodný (tabulka č. 4.8, pokles z 0,39 MPa na 0,37 a 0,36 MPa). Je zajímavé porovnáme-li pevnost tablet s energetickou náročností plastických deformací hodnocených parametrem  $E_3$ . Pevnost tablet se po přidání kluzných látek vždy snížila (tabulka č. 4.8, pokles z 0,39 MPa až na 0,29 MPa) a současně se snížila i spotřeba energie (tabulka č. 4.7, pokles z 122,474 J až na 104,8399 J). Což odpovídá teorii, že kluzné látky vytváří na povrchu

lisovaných částic film, který brání tvorbě vazebných interakcí.<sup>91</sup> Laktosa se řadí mezi krystalické látky, u nichž přítomnost kluzných látek ovlivňuje lisovatelnost a vlastnosti lisovaných tablet méně než u plastických plniv.<sup>267</sup> I přesto je z výsledků patrné snižování pevnosti tablet, které je významnější v případě použití výrazně hydrofobního stearanu hořečnatého než u ostatních kluzných látek.

Stearan hořečnatý výrazně snižoval pevnost tablet lisovaných ze všech tří plniv. Naopak pevnost tablet nejméně ovlivňoval stearyl fumarát sodný (viz tabulka č. 4.8). K podobným závěrům při porovnání těchto dvou kluzných látek došel ve své práci i Kanugo.<sup>268</sup> Rostoucí koncentrace Syloidu snižovala pevnost tablet, u kterých byla jako plnivo použita laktosa nebo hydrogenfosforečnan vápenatý. Pevnost tablet lisovaných ze směsi Syloidu a mikrokrytalické celulosy však byla vyšší než u tablet ze samotné mikrokrytalické celulosy (viz tabulka č. 4.8).

### 5.3.3. Měření rentgenové difrakce

Rentgenová difrakce byla měřena celkem u patnácti vzorků. Jednalo se o tři samotná plniva, tablety lisované z těchto plniv při 10 kN a 40 kN a nakonec o drti těchto tablet. Difraktogramy těchto měření jsou na obrázcích č. 4.10 až 4.12. Výsledky tohoto měření byly konzultovány s Ing. Tomášem Chvojkou (Zentiva Group, a.s.). Nejdříve byla zkoumána samotná plniva. Průběhy záznamů u všech tří plniv jsou shodné s difraktogramy uvedenými v databázi PDF-4+ (ICDD)<sup>269</sup> a jsou v souladu s difraktogramy uváděnými v publikacích.<sup>270,271,272</sup> Byl prokázán velký podíl amorfní fáze mikrokrytalické celulosy Avicel PH-200 (obrázek č. 4.10, první graf). U hydrogenfosforečnanu vápenatého Emcompress byla zjištěna přítomnost převažujícího množství hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu a velmi malé množství hydrogenfosforečnanu vápenatého anhydrátu (obrázek č. 4.11, první graf). U laktosy Lactochem Fine Crystals byla zjištěna přítomnost stabilní krystalické fáze monohdrátu laktosy a nebyla zjištěna přítomnost anhydrátu laktosy (obrázek č. 4.12, první graf).

Záznamy zjištěné u samotných plniv byly porovnávány se záznamy tablet lisovaných dvěma lisovacími sílami, a poté se záznamy prášků z rozetřených tablet (obrázky č. 4.10 až 4.12). Rozdíly jsou patrné pouze u krystalických látek hydrogenfosforečnanu vápenatého

dihydrátu a laktosu, a to mezi vzorky tablet a jejich drtí (obrázky č. 4.11 a 4.12, grafy 2 až 5). Tyto rozdíly jsou však dány preferenční orientací a kvalitou krystalků v měřeném vzorku. Rozdíly mezi záznamy pro tablety lisovanými 10 kN a 40 kN nebyly pozorovány (obrázky č. 4.10 až 4.12, grafy 2 a 3).

Během lisovacího procesu se mohou lisované materiály zahřívat. Teplota lisovaného materiálu stoupá s rostoucím lisovacím tlakem.<sup>273</sup> Při zahřívání může docházet k tavení a případným změnám krystalické formy. To může při lisování některých látek výrazně ovlivnit průběh lisovacího procesu a vlastnosti lisovaných tablet.<sup>93</sup> Z výsledků měření vyplynulo, že při lisování použitých plniv nedocházelo k žádným fázovým změnám.



## 6. Shrnutí závěrů práce

V této práci byl studován především vliv typu plniva a typu a koncentrace kluzných látek na hodnoty parametrů lisovací rovnice. Mimoto byly hodnoceny tokové vlastnosti jednotlivých plniv a jejich směsí s kluznými látkami. V neposlední řadě byly hodnoceny vlivy formulačních faktorů na vlastnosti připravených tablet.

### 6.1. Vliv formulačních faktorů na vlastnosti tabletovin

V této části bylo popsáno odlišné chování jednotlivých plniv a jejich směsí s kluznými látkami. Ze samotných plniv měl nejlepší sypnost EMC, nižší sypnost měla LAC a nejnižší MCC. Tokové vlastnosti EMC a LAC by se daly dle Hausnerova poměru označit za dobré, v případě MCC za přiměřené. Tyto rozdíly jsou dány obsahem vlhkosti, sypnou hustotou, velikostí částic a pravidelností jejich tvaru. Při hodnocení směsí kluzných látek s MCC bylo zjištěno zlepšení sypnosti pouze u 1% směsi se Syloidem. Jinak docházelo ke zhoršování sypnosti, které by mohlo být způsobeno překročením optimální koncentrace kluzné látky. Přidávání StMg a Syloidu zlepšovalo hodnoty Hausnerova poměru. Z hodnocení tokových vlastností bylo zjištěno zlepšení sypnosti u většiny směsí všech typů kluzných látek EMC. Hodnoty Hausnerova poměru se po přidání kluzných látek zvýšily. Sypnost směsí kluzných látek s LAC se zlepšila pouze v případě 0,5% směsi se StFuNa a Syloidem. U ostatních směsí bylo zjištěno snížení sypnosti z důvodu možného překročení optimální koncentrace kluzné látky. S rostoucí koncentrací všech tří typů kluzných látek se snižovaly hodnoty Hausnerova poměru.

### 6.2. Vlivu formulačních faktorů na průběh lisovacího procesu

Při řešení této části práce se především potvrdila použitelnost lisovací rovnice pro popis ovlivnění hodnot parametrů lisovací rovnice přítomností kluzných látek v lisované tabletovině. Byly popsány rozdíly mezi hodnotami parametrů lisovací rovnice u samotných plniv a následně i u směsí jednotlivých plniv a kluzných látek. Rozdíly mezi parametry zjištěnými při lisování samotných plniv byly způsobeny hlavně rozdílným typem jejich chování během lisování. MCC vykazovala v porovnání ostatními plnivou výrazně odlišné hodnoty parametrů lisovací rovnice neboť je považována za látku plasticky deformovatelnou a její částice obsahují relativně velké množství vzduchu.

Hydrogenfosforečnan vápenatý a laktosa jsou popisovány jako látky křehké, fragmentující a mají odlišný mechanismus tvorby vazeb. Dále byly popsány souvislosti mezi vlastnostmi jednotlivých plniv a parametry  $E_1$  a  $E_3$ . Typ plniva má na průběh lisovacího procesu mnohem větší vliv než dále hodnocený vliv typu a koncentrace kluzné látky. Typ plniva ovlivňuje především fázi elastické a plastické deformace lisovacího procesu. Velmi významný je vliv na parametry  $a_2$ ,  $a_3$ ,  $\frac{1}{t_3}$  a  $E$  a méně významný na hodnoty parametrů  $E_1$ ,  $E_2$  a  $E_3$ . Jednotlivé kluzné látky mají různý vliv na průběh lisovacího procesu. Jejich přítomnost významně ovlivňuje hlavně fázi předlisování, charakterizovanou parametry  $a_1$ ,  $\frac{1}{t_1}$ , a dále parametr  $\frac{1}{t_2}$ . Kluzné látky nejvíce ovlivňovaly lisování LAC a nejméně lisování EMC. Největší vliv má StMg a toto ovlivnění bylo často negativní. Naopak nejmenší negativní vlivy byly zjištěny u Syloidu. Na hodnoty některých parametrů měl Syloid u směsí některých plniv podobný, nebo dokonce ještě větší vliv než StMg (např. parametry  $a_1$  u EMC,  $a_3$  u MCC a LAC,  $\frac{1}{t_1}$  u všech plniv,  $\frac{1}{t_3}$  u MCC). Tohoto srovnatelného účinku ale bylo dosahováno až při použití vyšší koncentrace Syloidu než StMg.

### 6.3. Vliv formulačních faktorů na vlastnosti tablet

Pevnost lisovaných tablet byla výrazně ovlivněna typem použitého plniva. Nejvyšší pevnost měly tablety lisované z MCC, výrazně nižší tablety z EMC a nejnižší pevnost měly tablety lisované z LAC. Tyto rozdíly jsou dány různým vazebným mechanismem jednotlivých plniv, velikostí jejich částic a jejich specifickým povrchem. Přítomnost kluzných látek měla také výrazný vliv na pevnost tablet. Většinou docházelo ke snižování radiální pevnosti tablet. Výjimkou byly směsi MCC se Syloidem, které měly vyšší pevnost než tablety lisované ze samotné MCC. To je pravděpodobně způsobeno začleněním částic této kluzné látky do tvorby vazebných interakcí mezi částicemi MCC. Z použitých látek nejvíce snižoval pevnost StMg, méně StFuNa a nejméně Syloid.

V neposlední řadě byla hodnocena rentgenová difrakce jednotlivých plniv, tablet lisovaných dvěma lisovacími silami a drtí těchto tablet. Porovnáním difraktogramů byly vyloučeny strukturální změny lisovaných materiálů během lisování.

## 7. Literatura

1. Český lékopis 2009 - Doplněk 2015. Grada Publishing, a. s.: Praha, CZ, **2015**; pp 924-930.
2. Doelker, E., Comparative compaction properties of various microcrystalline cellulose types and generic products. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **1993**, *19* (17-18), 2399-2471.
3. FMC BioPolymer - Brochure - Avicel PH. <http://www.fmcbiopolymer.com/LinkClick.aspx?fileticket=oRRHqGAmGbE%3d&tabid=2920&mid=6067> (accessed 14. 2. 2013).
4. Reier, G. E. Avicel PH Microcrystalline Cellulose, NF, Ph Eur., JP, BP. <http://www.fmcbiopolymer.com/Portals/bio/content/Docs/PS-Section%2011.pdf> (accessed 24. 10. 2014).
5. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 7<sup>th</sup> ed.; Rowe, R. C.; Sheskey, P. J.; Cook, W. G.; Fenton, M. E., Eds. Pharmaceutical Press: London, UK, **2012**; pp 140-151.
6. SEM Image - Avicel PH-101. [http://www.medicinescomplete.com/mc/excipients/current/images/Exccellulose\\_\\_microcrystallineS004\\_default.jpg](http://www.medicinescomplete.com/mc/excipients/current/images/Exccellulose__microcrystallineS004_default.jpg) (accessed 14. 6. 2014).
7. SEM Image - Avicel PH-102. [http://www.medicinescomplete.com/mc/excipients/current/images/Exccellulose\\_\\_microcrystallineS005\\_default.jpg](http://www.medicinescomplete.com/mc/excipients/current/images/Exccellulose__microcrystallineS005_default.jpg) (accessed 14. 6. 2014).
8. SEM Image - Avicel PH-105. [http://www.medicinescomplete.com/mc/excipients/current/images/Exccellulose\\_\\_microcrystallineS006\\_default.jpg](http://www.medicinescomplete.com/mc/excipients/current/images/Exccellulose__microcrystallineS006_default.jpg) (accessed 14. 6. 2014).
9. SEM Image - Avicel PH-200. [http://www.medicinescomplete.com/mc/excipients/current/images/Exccellulose\\_\\_microcrystallineS007\\_default.jpg](http://www.medicinescomplete.com/mc/excipients/current/images/Exccellulose__microcrystallineS007_default.jpg) (accessed 14. 6. 2014).
10. FMC BioPolymer - Brochure - Avicel DG Binder. <http://www.fmcbiopolymer.com/Portals/Pharm/Content/Docs/Avicel%20DG%20Brochure%2012-4-09.pdf>.
11. FMC BioPolymer - Brochure - LustreClear. <http://www.fmcbiopolymer.com/Portals/bio/Content/Docs/Neutraceuticals/FMC%20LustreClear%20Brochure.pdf> (accessed 6. 6. 2014).

12. FMC BioPolymer - Brochure - Avicel for Solid Dose Forms. <http://www.fmcbiopolymer.com/Pharmaceutical/Products/Avicelforsoliddoseforms.aspx> (accessed 6. 6. 2014).
13. FMC BioPolymer - Brochure - Avicel CE-15. <http://www.fmcbiopolymer.com/Portals/bio/Content/Docs/Neutraceuticals/Avicel%20CE-15.pdf> (accessed 6. 6. 2014).
14. JRS Pharma GmbH & Co. KG - Brochure - VIVAPUR MCG - Thickener and Stabilizer, Microcrystalline Cellulose, Carboxymethylcellulose Sodium, Suspensions, Emulsions, Gelling agent, ready to use, readily dispersed application forms. [http://www.jrspharma.de/Pharma/wEnglisch/produktinfo/productinfo\\_vivapur\\_mcg.shtml](http://www.jrspharma.de/Pharma/wEnglisch/produktinfo/productinfo_vivapur_mcg.shtml) (accessed 14. 6. 2014).
15. Luukkonen, P.; Schaefer, T.; Hellen, L.; Juppo, A. M.; Yliruusi, J., Rheological characterization of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose wet masses using a mixer torque rheometer. *International Journal of Pharmaceutics* **1999**, *188* (2), 181-192.
16. JRS Pharma GmbH & Co. KG - Brochure - PROSOLV SMCC Grades. [http://www.jrspharma.de/Pharma/wEnglisch/produktinfo/prosolv\\_smcc/prosolv\\_smcc\\_grades.shtml](http://www.jrspharma.de/Pharma/wEnglisch/produktinfo/prosolv_smcc/prosolv_smcc_grades.shtml) (accessed 14. 6. 2014).
17. Český lékopis 2009 - Doplněk 2015. Grada Publishing, a. s.: Praha, CZ, **2015**; pp 3012-3015.
18. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 7<sup>th</sup> ed.; Rowe, R. C.; Sheskey, P. J.; Cook, W. G.; Fenton, M. E., Eds. Pharmaceutical Press: London, UK, **2012**; pp 410-429.
19. DFE Pharma - Brochure - Amorphous Lactose, Origins and measurement. <http://www.dfepharma.com/en/downloads.aspx?id=%7B1C0BF234-8C9B-433A-9AEC-C04F7B97869C%7D> (accessed 14. 6. 2014).
20. DFE Pharma - SEM Image - Milled lactose. <http://www.dfepharma.pt/~media/Images/Graphs%20from%20brochures/Milled-lactose.ashx?h=264&w=400> (accessed 14. 6. 2014).
21. DFE Pharma - SEM Image - Granulated lactose. <http://www.dfepharma.com/~media/Images/Graphs%20from%20brochures/Granulated-lactose.ashx?h=263&w=400> (accessed 14. 6. 2014).
22. DFE Pharma - SEM Image - Spray dried lactose. <http://www.dfepharma.com/~media/Images/Graphs%20from%20brochures/Spray-dried-lactose.ashx?h=263&w=400> (accessed 14. 6. 2014).

23. DFE Pharma - SEM Image - Sieved lactose. <http://www.dfepharma.jp/~media/Images/Graphs%20from%20brochures/Sieved-lactose.ashx?h=262&w=400> (accessed 14. 6. 2014).
24. DFE Pharma - Brochure - Lactochem Fine Crystals. <http://www.dfepharma.com/en/excipients/lactose/sieved/lactochem-fine-crystals.aspx#tab-downloads> (accessed 14. 2. 2013).
25. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 7<sup>th</sup> ed.; Rowe, R. C.; Sheskey, P. J.; Cook, W. G.; Fenton, M. E., Eds. Pharmaceutical Press: London, UK, **2012**; pp 101-106.
26. Doldán, C.; Souto, C.; Concheiro, A.; Martínez-Pacheco, R.; Gómez-Amoza, J. L., Dicalcium phosphate dihydrate and anhydrous dicalcium phosphate for direct compression: A comparative study. *International Journal of Pharmaceutics* **1995**, *124* (1), 69-74.
27. Arida, A., I; Al-Tabakha, M., M; Dababneh, B., F; Al-Jawad, F., H; Khanfar, M., S, Identification of the consolidation mechanisms of Emcompress. *Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences* **2008**, *1* (2), 111-125.
28. Jeckel, P.; Steffens, K. J. Importance of particle size knowledge for tablet porosity determination by NIRS. <http://www.pharmtech.uni-bonn.de/forschung/arbeitskreis-prof-steffens/download-16> (accessed 2. 3. 2015).
29. SEM Image - Calcium phosphate dibasic anhydrous 200x. [http://www.medicinescomplete.com/mc/excipients/current/images/Exccalcium\\_phosphate\\_\\_dibasic\\_anhydrousS004\\_default.jpg](http://www.medicinescomplete.com/mc/excipients/current/images/Exccalcium_phosphate__dibasic_anhydrousS004_default.jpg) (accessed 14. 6. 2014).
30. SEM Image - Calcium phosphate dibasic anhydrous 50x. [http://www.medicinescomplete.com/mc/excipients/current/images/Exccalcium\\_phosphate\\_\\_dibasic\\_anhydrousS003\\_default.jpg](http://www.medicinescomplete.com/mc/excipients/current/images/Exccalcium_phosphate__dibasic_anhydrousS003_default.jpg) (accessed 14. 6. 2014).
31. JRS Pharma GmbH & Co. KG - Brochure - EMCOMPRESS. [http://www.jrs.de/Pharma/wDeutsch/PDF/EMCOMPRESS\\_news1\\_051027.pdf](http://www.jrs.de/Pharma/wDeutsch/PDF/EMCOMPRESS_news1_051027.pdf) (accessed 14. 2. 2013).
32. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 7<sup>th</sup> ed.; Rowe, R. C.; Sheskey, P. J.; Cook, W. G.; Fenton, M. E., Eds. Pharmaceutical Press: London, UK, **2012**; pp 457-462.
33. Leinonen, U. I.; Jalonen, H. U.; Vihervaara, P. A.; Laine, E. S. U., Physical and lubrication properties of magnesium stearate. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1992**, *81* (12), 1194-1198.

34. SEM Image - Magnesium stearate 600x.  
[http://www.medicinescomplete.com/mc/excipients/current/images/Excmagnesium\\_stearateS001\\_default.jpg](http://www.medicinescomplete.com/mc/excipients/current/images/Excmagnesium_stearateS001_default.jpg) (accessed 8. 6. 2014).
35. SEM Image - Magnesium stearate 2400x.  
[http://www.medicinescomplete.com/mc/excipients/current/images/Excmagnesium\\_stearateS002\\_default.jpg](http://www.medicinescomplete.com/mc/excipients/current/images/Excmagnesium_stearateS002_default.jpg) (accessed 8. 6. 2014).
36. Bracconi, P.; Andres, C.; Ndiaye, A., Structural properties of magnesium stearate pseudopolymorphs: effect of temperature. *International Journal of Pharmaceutics* **2003**, *262* (1-2), 109-124.
37. Zuurman, K.; Maarschalk, K. V.; Bolhuis, G. K., Effect of magnesium stearate on bonding and porosity expansion of tablets produced from materials with different consolidation properties. *International Journal of Pharmaceutics* **1999**, *179* (1), 107-115.
38. Uchimoto, T.; Iwao, Y.; Takahashi, K.; Tanaka, S.; Agata, Y.; Iwamura, T.; Miyagishima, A.; Itai, S., A comparative study of glycerin fatty acid ester and magnesium stearate on the dissolution of acetaminophen tablets using the analysis of available surface area. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2011**, *78* (3), 492-498.
39. Desai, D. S.; Rubitski, B. A.; Varia, S. A.; Newman, A. W., Physical interactions of magnesium stearate with starch-derived disintegrants and their effects on capsule and tablet dissolution. *International Journal of Pharmaceutics* **1993**, *91* (2-3), 217-226.
40. Rashid, I.; Daraghmeh, N.; Al-Remawi, M.; Leharne, S. A.; Chowdhry, B. Z.; Badwan, A., Characterization of the impact of magnesium stearate lubrication on the tableting properties of chitin-Mg silicate as a superdisintegrating binder when compared to Avicel 200. *Powder Technology* **2010**, *203* (3), 609-619.
41. Javadzadeh, Y.; Adibkia, K.; Bozorgmehr, Z.; Dastmalchi, S., Evaluating retardation and physicochemical properties of co-ground mixture of Na-diclofenac with magnesium stearate. *Powder Technology* **2012**, *218*, 51-56.
42. Wissing, S.; Craig, D. Q. M.; Barker, S. A.; Moore, W. D., An investigation into the use of stepwise isothermal high sensitivity DSC as a means of detecting drug-excipient incompatibility. *International Journal of Pharmaceutics* **2000**, *199* (2), 141-150.
43. Daniel, J. S. P.; Veronez, I. P.; Rodrigues, L. L.; Trevisan, M. G.; Garcia, J. S., Risperidone – Solid-state characterization and pharmaceutical compatibility using thermal and non-thermal techniques. *Thermochimica Acta* **2013**, *568*, 148-155.
44. Uchimoto, T.; Iwao, Y.; Ikegami, Y.; Murata, T.; Sonobe, T.; Miyagishima, A.; Itai, S., Lubrication properties of potential alternative lubricants, glycerin fatty acid esters, to magnesium stearate. *International Journal of Pharmaceutics* **2010**, *386* (1-2), 91-98.

45. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 7<sup>th</sup> ed.; Rowe, R. C.; Sheskey, P. J.; Cook, W. G.; Fenton, M. E., Eds. Pharmaceutical Press: London, UK, **2012**; pp 763-765.
46. SEM Image - Sodium stearyl fumarate. [http://www.medicinescomplete.com/mc/excipients/current/images/ExcSodium\\_stearyl\\_fumarateS003\\_default.jpg](http://www.medicinescomplete.com/mc/excipients/current/images/ExcSodium_stearyl_fumarateS003_default.jpg) (accessed 8. 6. 2014).
47. Mužíková, J.; Zvolánková, J., Studium vlastností tablet ze směsných suchých pojiv složených z  $\alpha$ -laktosy monohydrátu a různých typů celulosy. *Česká a slovenská farmacie* **2007**, 56 (6), 269-275.
48. Kuno, Y.; Kojima, M.; Nakagami, H.; Yonemochi, E.; Terada, K., Effect of the type of lubricant on the characteristics of orally disintegrating tablets manufactured using the phase transition of sugar alcohol. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2008**, 69 (3), 986-992.
49. Mužíková, J.; Holubová, K., New co-processed dry binders based on lactose in direct compression of tablets. *Chemické Listy* **2013**, 107 (1), 66-70.
50. Mužíková, J.; Hávová, Š.; Ondrejček, P.; Komersová, A.; Lochař, V., A study of tablets with a co-processed dry binder containing hypromellose and  $\alpha$ -lactose monohydrate. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* **2014**, 24 (1), 100-104.
51. Mužíková, J.; Pavlasová, V., Energy evaluation of the compaction process of directly compressible isomalt. *Česká a Slovenská Farmacie* **2011**, 60 (1), 11-16.
52. Hofmann, K.; Steffens, K., J; Lammens, R., F Comparing Pruv<sup>®</sup> and magnesium stearate for external and internal lubrication during rotary tableting. <http://www.pharmtech.uni-bonn.de/forschung/arbeitskreis-prof.-steffens/download-5> (accessed 20. 6. 2014).
53. JRS Pharma GmbH & Co. KG Brochure - PRUV - Lubricants + Modified Release. [http://www.jrspharma.de/cgi-bin/wPermission.cgi?file=/Pharma/wEnglisch/produktinfo/productinfo\\_pruv.shtml&navid=54.pdf](http://www.jrspharma.de/cgi-bin/wPermission.cgi?file=/Pharma/wEnglisch/produktinfo/productinfo_pruv.shtml&navid=54.pdf) (accessed 9. 6. 2014).
54. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 7<sup>th</sup> ed.; Rowe, R. C.; Sheskey, P. J.; Cook, W. G.; Fenton, M. E., Eds. Pharmaceutical Press: London, UK, **2012**; pp 198-201.
55. SEM Image - Aerosil 90. [http://www.icare.univ-lille1.fr/progra2/database/Soufflette/Aerosil%2090/aerosil90\\_20nm\\_SEM.jpg](http://www.icare.univ-lille1.fr/progra2/database/Soufflette/Aerosil%2090/aerosil90_20nm_SEM.jpg) (accessed 9. 6. 2014).
56. Synthetic Amorphous Silica (CAS No. 7631-86-9) JACC No. 51. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals: Brussels, BE, **2014**.

57. Wacker Chemie AG - Brochure - Colloidal anhydrous silica. [http://www.wacker.com/cms/media/publications/downloads/6287\\_EN.pdf](http://www.wacker.com/cms/media/publications/downloads/6287_EN.pdf) (accessed 9. 6. 2014).
58. Jonat, S.; Hasenzahl, S.; Gray, A.; Schmidt, P. C., Influence of compacted hydrophobic and hydrophilic colloidal silicon dioxide on tableting properties of pharmaceutical excipients. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2005**, *31* (7), 687-696.
59. Evonik Industries AG - Brochure - Aerosil® Colloidal silicon dioxide for pharmaceuticals. <https://www.aerosil.com/product/aerosil/Documents/IB-AEROSIL-for-Pharmaceuticals-EN.pdf> (accessed 23. 6. 2014).
60. Reijnders, L., Biological effects of nanoparticles used as glidants in powders. *Powder Technology* **2007**, *175* (3), 142-145.
61. W. R. Grace & Co.-Conn. - Syloid® FP Silica. [https://grace.com/pharma-and-biotech/en-us/Documents/Syloid/M299\\_SyloidFPSilica\\_TechInfo.pdf](https://grace.com/pharma-and-biotech/en-us/Documents/Syloid/M299_SyloidFPSilica_TechInfo.pdf) (accessed 9. 6. 2014).
62. Feikus, S.; Fekete, P.; Huszár, M., Study of effects of micronized silica on compaction properties. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2005**, *25*, S103-S104.
63. Jesionowski, T.; Pokora, M.; Sobaszekiewicz, K.; Pernak, M., Preparation and characterization of functionalized precipitated silica Syloid® 244 using ionic liquids as modifiers. *Surface and Interface Analysis* **2004**, *36* (11), 1491-1496.
64. W. R. Grace & Co.-Conn. - Schematic diagram of a Syloid FP particle. [http://www.grace.com/engineeredmaterials/images/silica\\_particle\\_free.jpg](http://www.grace.com/engineeredmaterials/images/silica_particle_free.jpg) (accessed 4. 3. 2013).
65. Okutgen, E., Compactibility functionality test. In *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, 2<sup>nd</sup> ed.; Celik, M., Ed. Informa Healthcare: London, UK, **2011**; pp 129-142.
66. Leuenberger, H., The compressibility and compactibility of powder systems. *International Journal of Pharmaceutics* **1982**, *12* (1), 41-55.
67. Ahmat, N.; Ugail, H.; Castro, G. G., Method of modelling the compaction behaviour of cylindrical pharmaceutical tablets. *International Journal of Pharmaceutics* **2011**, *405* (1-2), 113-121.
68. Mazel, V.; Busignies, V.; Duca, S.; Leclerc, B.; Tchoreloff, P., Original predictive approach to the compressibility of pharmaceutical powder mixtures based on the Kawakita equation. *International Journal of Pharmaceutics* **2011**, *410* (1-2), 92-98.



69. Vromans, H.; De Boer, A. H.; Bolhuis, G. K.; Lerk, C. F.; Kussendrager, K. D.; Bosch, H., Studies on tableting properties of lactose. Part 2. Consolidation and compaction of different types of crystalline lactose. *Pharmaceutisch Weekblad. Scientific edition*. **1985**, *7* (5), 186-193.
70. Gamble, J. F.; Chiu, W.-S.; Tobyn, M., Investigation into the impact of sub-populations of agglomerates on the particle size distribution and flow properties of conventional microcrystalline cellulose grades. *Pharmaceutical Development and Technology* **2010**, *16* (5), 542-548.
71. He, X., Integration of physical, chemical, mechanical, and biopharmaceutical properties in solid oral dosage form development. In *Developing Solid Oral Dosage Forms*, Qiu, Y.; Chen, Y.; Zhang, G. G. Z.; Liu, L.; Porter, W., R., Eds. Academic Press: San Diego, **2009**; pp 407-441.
72. Obae, K.; Iijima, H.; Imada, K., Morphological effect of microcrystalline cellulose particles on tablet tensile strength. *International Journal of Pharmaceutics* **1999**, *182* (2), 155-164.
73. Podczek, F.; Sharma, M., The influence of particle size and shape of components of binary powder mixtures on the maximum volume reduction due to packing. *International Journal of Pharmaceutics* **1996**, *137* (1), 41-47.
74. Nyström, C.; Alderborn, G.; Duberg, M.; Karehill, P. G., Bonding surface area and bonding mechanism - Two important factors for the understanding of powder comparability. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **1993**, *19* (17-18), 2143-2196.
75. Patel, S.; Kaushal, A. M.; Bansal, A. K., Compression physics in the formulation development of tablets. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems* **2006**, *23* (1), 1-65.
76. Bolhuis, G. K.; de Waard, H., Compaction properties of directly compressible materials. In *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, 2<sup>nd</sup> ed.; Celik, M., Ed. Informa Healthcare: London, UK, **2011**; pp 143-204.
77. Roberts, R. J.; Rowe, R. C., The compaction of pharmaceutical and other model materials - a pragmatic approach. *Chemical Engineering Science* **1987**, *42* (4), 903-911.
78. Govedarica, B.; Ilić, I.; Šibanc, R.; Dreu, R.; Srčić, S., The use of single particle mechanical properties for predicting the compressibility of pharmaceutical materials. *Powder Technology* **2012**, *225*, 43-51.
79. Duncan-Hewitt, W. C.; Weatherly, G. C., Modeling the uniaxial compaction of pharmaceutical powders using the mechanical properties of single crystals. I: Ductile materials. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1990**, *79* (2), 147-152.

80. Ilkka, J.; Paronen, P., Prediction of the compression behaviour of powder mixtures by the Heckel equation. *International Journal of Pharmaceutics* **1993**, *94* (1–3), 181-187.
81. Karehill, P. G.; Nyström, C., Studies on direct compression of tablets XXI. Investigation of bonding mechanisms of some directly compressed materials by strength characterization in media with different dielectric constants (relative permittivity). *International Journal of Pharmaceutics* **1990**, *61* (3), 251-260.
82. Rumpf, H., Principles and methods of granulation. *Chemie Ingenieur Technik* **1958**, *3*, 144-158.
83. Olsson, H.; Nyström, C., Assessing tablet bond types from structural features that affect tablet tensile strength. *Pharmaceutical Research* **2001**, *18* (2), 203-210.
84. Führer, C., Substance behaviour in direct compression. *Labo-Pharma. Problemes et Techniques* **1977**, *46*, 759-762.
85. Masuda, H.; Kuniaki, G.; Higashitani, K.; Matsusaka, S., Adhesive force of a single particle. In *Powder Technology Handbook*, 3<sup>rd</sup> ed.; Masuda, H.; Higashitani, K.; Yoshida, H., Eds. CRC Press: Boca Raton, FL, USA, **2006**; pp 157-170.
86. Picker, K. M., The use of carrageenan in mixture with microcrystalline cellulose and its functionality for making tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **1999**, *48* (1), 27-36.
87. Young, P. M.; Edge, S.; Staniforth, J. N.; Steele, D. F.; Traini, D.; Price, R., Effect of moisture on the compressibility and compactibility of sodium starch glycolate. *Pharmaceutical Development and Technology* **2007**, *12* (2), 217-222.
88. Amidon, G., E; Houghton, M., E, The effect of moisture on the mechanical and powder flow properties of microcrystalline cellulose. *Pharmaceutical Research* **1995**, *12* (6), 923-929.
89. Sebhatu, T.; Ahlneck, C.; Alderborn, G., The effect of moisture content on the compression and bond-formation properties of amorphous lactose particles. *International Journal of Pharmaceutics* **1997**, *146* (1), 101-114.
90. Nokhodchi, A.; Rubinstein, M. H.; Larhrib, H.; Guyot, J. C., The effect of moisture on the properties of ibuprofen tablets. *International Journal of Pharmaceutics* **1995**, *118* (2), 191-197.
91. Johansson, M. E.; Nicklasson, M., Investigation of the film formation of magnesium stearate by applying a flow-through dissolution technique. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **1986**, *38* (1), 51-4.

92. van Veen, B.; Bolhuis, G. K.; Wu, Y. S.; Zuurman, K.; Frijlink, H. W., Compaction mechanism and tablet strength of unlubricated and lubricated (silicified) microcrystalline cellulose. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2005**, *59* (1), 133-138.
93. Larhrib, H.; Wells, J. I., Polyethylene glycol and dicalcium phosphate mixtures: effect of tableting pressure. *International Journal of Pharmaceutics* **1997**, *159* (1), 75-83.
94. Matsumoto, T.; Kaneniwa, N.; Higuchi, S.; Otsuka, M., Effects of temperature and pressure during compression on polymorphic transformation and crushing strength of chlorpropamide tablets. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **1991**, *43* (2), 74-78.
95. Cespi, M.; Bonacucina, G.; Casettari, L.; Ronchi, S.; Palmieri, G. F., Effect of temperature increase during the tableting of pharmaceutical materials. *International Journal of Pharmaceutics* **2013**, *448* (1), 320-326.
96. Bechard, S., R.; Down, G. R., Infrared imaging of pharmaceutical materials undergoing compaction. *Pharmaceutical Research* **1992**, *9* (4), 521-528.
97. Kuentz, M.; Leuenberger, H., A new theoretical approach to tablet strength of a binary mixture consisting of a well and a poorly compactable substance. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2000**, *49* (2), 151-159.
98. Ruegger, C. E.; Çelick, M., The effect of compression and decompression speed on the mechanical strength of compacts. *Pharmaceutical Development and Technology* **2000**, *5* (4), 485-494.
99. Ishino, R.; Yoshino, H.; Hirakawa, Y.; Noda, K., Influence of tableting speed on compactibility and compressibility of two direct compressible powders under high speed compression. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **1990**, *38* (7), 1987-1992.
100. Tye, C. K.; Sun, C. C.; Amidon, G. E., Evaluation of the effects of tableting speed on the relationships between compaction pressure, tablet tensile strength, and tablet solid fraction. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2005**, *94* (3), 465-472.
101. Arida, A., I; Al-Tabakha, M., M, Compaction mechanism and tablet strength of cellactose. *Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences* **2008**, *1* (1), 71-82.
102. Patel, S.; Kaushal, A.; Bansal, A., Effect of particle size and compression force on compaction behavior and derived mathematical parameters of compressibility. *Pharmaceutical Research* **2007**, *24* (1), 111-124.
103. Hersey, J. A.; Rees, J. E., The effect of particle size on the consolidation of powders during compaction. In *Particle Size Analysis Conference*, Bradford, UK, **1970**; pp 1-8.

104. Leuenberger, H.; Rohera, D., Fundamentals of powder compression. 1. The compactibility and compressibility of pharmaceutical powders. *Pharmaceutical Research* **1986**, *3* (1), 12-22.
105. MacLeod, H., M, Compaction of ceramics. In *Enlargement and compaction of particulate solids*, Stanley-Wood, N., G, Ed. Butterworth & Co.: Cambridge, UK, **1983**; pp 241-276.
106. Hoag, S. W.; Dave, V. S.; Moolchandani, V., Compression and compaction. In *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*, 3<sup>rd</sup> ed.; Augsburger, L. L.; Hoag, S. W., Eds. Informa Healthcare: New York, NY, USA, **2008**; Vol. 1: Unit operations and mechanical properties, pp 555-630.
107. Rudnic, E. M.; Schwartz, J. D., Remington The Science and Practice of Pharmacy. In *Remington, The science and practice of pharmacy*, 20<sup>th</sup> ed.; Gennaro, A. R., Ed. Lippincott Williams & Wilkins: Baltimore, MD, USA, **2000**; pp 858-893.
108. de Blaey, C. J.; Polderman, J., Compression of pharmaceuticals. I. The quantitative interpretation of force-displacement curves. *Pharmaceutisch Weekblad* **1970**, *105* (9), 241-250.
109. Krycer, I.; Pope, D. G.; Hersey, J. A., An evaluation of the techniques employed to investigate powder compaction behaviour. *International Journal of Pharmaceutics* **1982**, *12* (2-3), 113-134.
110. Vachon, M. G.; Chulia, D., The use of energy indices in estimating powder compaction functionality of mixtures in pharmaceutical tableting. *International Journal of Pharmaceutics* **1999**, *177* (2), 183-200.
111. Ragnarsson, G., Force-displacement and network measurements. In *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Alderborn, G.; Nyström, C., Eds. Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, USA, **1995**; pp 77-97.
112. Garr, J. S. M.; Rubinstein, M. H., Direct compression characteristics of xylitol. *International Journal of Pharmaceutics* **1990**, *64* (2-3), 223-226.
113. Dürr, M.; Hanssen, D.; Harwalik, H., Kennzahlen zur Beurteilung der Verpreßbarkeit von Pulvern und Granulaten. *Pharmazeutische Industrie* **1972**, *34*, 905-911.
114. Nakamura, H.; Sugino, Y.; Watano, S., In-die evaluation of capping tendency of pharmaceutical tablets using force-displacement curve and stress relaxation parameter. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **2012**, *60* (6), 772-777.
115. Stamm, A.; Mathis, C., Verpressbarkeit von festen Hilfsstoffen für Direkttablettierung. *Acta Pharmaceutica Technologica* **1976**, *22*, 7-16.

116. Järvinen, M. J.; Juslin, M. J., On frictional work during tablet compression. *Farmaseuttinen Aikakauslehti* **1974**, *74*, 1-8.
117. Akande, O. F.; Ford, J. L.; Rowe, P. H.; Rubinstein, M. H., The effects of lag-time and dwell-time on the compaction properties of 1:1 paracetamol/microcrystalline cellulose tablets prepared by pre-compression and main compression. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **1998**, *50* (1), 19-28.
118. Řehula, M.; Adámek, R.; Špaček, V., Stress relaxation study of fillers for directly compressed tablets. *Powder Technology* **2012**, *217*, 510-515.
119. Svačinová, P.; Řehula, M.; Ondrejček, P.; Rabišková, M., Comparison of two methods characterizing the tablet pressing process. *Chemické Listy* **2014**, *108* (6), 624-629.
120. Malamataris, S.; Rees, J. E., Viscoelastic properties of some pharmaceutical powders compared using creep compliance, extended Heckel analysis and tablet strength measurements. *International Journal of Pharmaceutics* **1993**, *92* (1-3), 123-135.
121. Bonacucina, G.; Cespi, M.; Misici-Falzi, M.; Palmieri, G. F., Mechanical characterization of pharmaceutical solids: a comparison between rheological tests performed under static and dynamic porosity conditions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2007**, *67* (1), 277-283.
122. Armstrong, N. A.; Haines-Nutt, R. F., Elastic recovery and surface area changes in compacted powder systems. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **1972**, *24*, Suppl:135P-136.
123. Picker-Freyer, K. M.; Brink, D., Evaluation of powder and tableting properties of chitosan. *American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech* **2006**, *7* (3), 152-161.
124. Picker, K. M., Time dependence of elastic recovery for characterization of tableting materials. *Pharmaceutical Development and Technology* **2001**, *6* (1), 61-70.
125. Maganti, L.; Çelik, M., Compaction studies on pellets I. Uncoated pellets. *International Journal of Pharmaceutics* **1993**, *95* (1-3), 29-42.
126. Panelli, R.; Ambrozio, F., A study of a new phenomenological compacting equation. *Powder Technology* **2001**, *114* (1-3), 255-261.
127. Gibson, R., E, The progress of consolidation in a clay layer increasing in thickness with time. *Géotechnique* **1958**, *8* (4), 171-182.

128. Hafizpour, H. R.; Simchi, A.; Parvizi, S., Analysis of the compaction behavior of Al-SiC nanocomposites using linear and non-linear compaction equations. *Advanced Powder Technology* **2010**, *21* (3), 273-278.
129. Heckel, R. W., Density-pressure relationships in powder compaction. *Transactions of the Metallurgical Society of AIME* **1961**, *221* (4), 671-675.
130. Cooper, A. R.; Eaton, L. E., Compaction behavior of several ceramic powders. *Journal of the American Ceramic Society* **1962**, *45* (3), 97-101.
131. Denny, P. J., Compaction equations: a comparison of the Heckel and Kawakita equations. *Powder Technology* **2002**, *127* (2), 162-172.
132. Çomoğlu, T., An overview of compaction equations. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi* **2007**, *36* (2), 123-133.
133. Walker, E. E., The properties of powders. Part VI. The compressibility of powders. *Transaction of the Faraday Society* **1923**, *19* (7), 73-82.
134. Yusof, Y. A.; Hamid, A. A. A.; Ahmad, S.; Razak, N. A.; Ling, C. N.; Mohamed, S., A comparison of the direct compression characteristics of *Andrographis paniculata*, *Eurycoma longifolia* Jack, and *Orthopishon stamineus* extracts for tablet development. In *New tribological ways*, Ghrib, T., Ed. InTech: Rijeka, HR, **2011**; pp 219-232.
135. Walker, E. E., The properties of powders. Part VII. The distribution of densities in columns of compressed powder. *Transactions of the Faraday Society* **1923**, *19* (7), 83-86.
136. Pai, D. A.; Okos, M. R., Predicting the density and tensile strength of viscoelastic soy powder compacts. *Journal of Food Engineering* **2013**, *116* (1), 184-194.
137. Sivasankaran, S.; Sivaprasad, K.; Narayanasamy, R.; Iyer, V. K., Evaluation of compaction equations and prediction using adaptive neuro-fuzzy inference system on compressibility behavior of AA 6061<sub>100-x-X</sub> wt.% TiO<sub>2</sub> nanocomposites prepared by mechanical alloying. *Powder Technology* **2011**, *209* (1-3), 124-137.
138. Caillard, R.; Subirade, M., Quantification of the compactibility of several protein isolates: Relationship between isolate physical-chemical properties and compaction properties. *Food Research International* **2011**, *44* (4), 917-924.
139. Sonnergaard, J. M., Quantification of the compactibility of pharmaceutical powders. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2006**, *63* (3), 270-277.
140. Llusà, M.; Faulhammer, E.; Biserni, S.; Calzolari, V.; Lawrence, S.; Bresciani, M.; Khinast, J., The effects of powder compressibility, speed of capsule filling and

precompression on plug densification. *International Journal of Pharmaceutics* **2014**, 471 (1-2), 182-188.

141. Ilić, I.; Govedarica, B.; Šibanc, R.; Dreu, R.; Srčić, S., Deformation properties of pharmaceutical excipients determined using an in-die and out-die method. *International Journal of Pharmaceutics* **2013**, 446 (1-2), 6-15.

142. Klevan, I.; Nordström, J.; Bauer-Brandl, A.; Alderborn, G., On the physical interpretation of the initial bending of a Shapiro-Konopicky-Heckel compression profile. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2009**, 71 (2), 395-401.

143. Picker-Freyer, K. M.; Durig, T., Physical mechanical and tablet formation properties of hydroxypropylcellulose: In pure form and in mixtures. *American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech* **2007**, 8 (4), 82-90.

144. Davies, P., Oral Solid Dosage Forms. In *Pharmaceutical preformulation and formulation*, 2<sup>nd</sup> ed.; Gibson, M., Ed. Informa Healthcare: New York, NY, USA, **2009**; pp 367-430.

145. Odeku, O. A.; Awe, O. O.; Popoola, B.; Odeniyi, M. A.; Itiola, O. A., Compression and mechanical properties of tablet formulations containing corn, sweet potato, and cocoyam starches as binders. *Pharmaceutical Technology* **2005**, 29 (4), 82-90.

146. Soares, L. A. L.; Ortega, G. G.; Petrovick, P. R.; Schmidt, P. C., Dry granulation and compression of spray-dried plant extracts. *American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech* **2005**, 6 (3), 359-366.

147. Stirnimann, T.; Atria, S.; Schoelkopf, J.; Gane, P. A. C.; Alles, R.; Huwyler, J.; Puchkov, M., Compaction of functionalized calcium carbonate, a porous and crystalline microparticulate material with a lamellar surface. *International Journal of Pharmaceutics* **2014**, 466 (1-2), 266-275.

148. Khandai, M.; Chakraborty, S.; Ghosh, A. K., Critical analysis of algino-carbopol multiparticulate system for the improvement of flowability, compressibility and tableting properties of a poor flow drug. *Powder Technology* **2014**, 253, 223-229.

149. Patel, S.; Kaushal, A. M.; Bansal, A. K., Compaction behavior of roller compacted ibuprofen. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2008**, 69 (2), 743-749.

150. El Shaer, A.; Hanson, P.; Mohammed, A. R., A systematic and mechanistic evaluation of aspartic acid as filler for directly compressed tablets containing trimethoprim and trimethoprim aspartate. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2013**, 83 (3), 468-476.

151. Ong, M. Y.; Yusof, Y. A.; Aziz, M. G.; Chin, N. L.; Amin, N. A. M., Characterisation of fast dispersible fruit tablets made from green and ripe mango fruit powders. *Journal of Food Engineering* **2014**, *125*, 17-23.
152. Gabaude, C. M. D.; Guillot, M.; Gautier, J. C.; Saudemon, P.; Chulia, D., Effects of true density, compacted mass, compression speed, and punch deformation on the mean yield pressure. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1999**, *88* (7), 725-730.
153. Shapiro, I., Compaction of powders XII. Evaluation of published compaction equations for modeling purposes. *Advances in Powder Metallurgy and Particulate Materials* **1997**, (1), 22.
154. Duberg, M.; Nyström, C., Studies on direct compression of tablets. VI. Evaluation of methods for the estimation of particle fragmentation during compaction. *Acta Pharmaceutica Suecica* **1982**, *19* (6), 421-36.
155. Sun, C.; Grant, D. J., Influence of elastic deformation of particles on Heckel analysis. *Pharmaceutical Development and Technology* **2001**, *6* (2), 193-200.
156. Hersey, J. A.; Rees, J. E., Deformation of particles during briquetting. *Nature - Physical Science* **1971**, *230* (12), 96-98.
157. York, P.; Pilpel, N., Tensile-strength and compression behavior of lactose, four fatty acids, and their mixtures in relation to tableting. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **1973**, *25*, P1-P11.
158. Konkel, P.; Mielck, J. B., Associations of parameters characterizing the time course of the tableting process on a reciprocating and on a rotary tableting machine for high-speed production. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **1998**, *45* (2), 137-148.
159. Leuenberger, H.; Leu, R.; Bonny, J. D., Application of percolation theory and fractal geometry to tablet compaction. In *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2<sup>nd</sup> ed.; Çelik, M., Ed. Informa Healthcare: London, UK, **1992**; pp 28-57.
160. Aryanpour, G.; Alamdari, H.; Azari, I.; Ziegler, D.; Picard, D.; Fafard, M., Analysis on the die compaction of anode paste material used in aluminum production plants. *Powder Technology* **2014**, *254*, 228-234.
161. Kuentz, M.; Leuenberger, H., Pressure susceptibility of polymer tablets as a critical property: A modified Heckel equation. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1999**, *88* (2), 174-179.
162. Hadzović, E.; Betz, G.; Hadzidedić, S.; El-Arini, S. K.; Leuenberger, H., Roller compaction of different pseudopolymorphic forms of theophylline: Effect on



compressibility and tablet properties. *International Journal of Pharmaceutics* **2010**, 396 (1-2), 53-62.

163. Mallick, S., Rearrangement of particle and compactibility, tableability and compressibility of pharmaceutical powder: A rational approach. *Journal of Scientific and Industrial Research* **2014**, 73 (1), 51-56.

164. Zhang, Y.; Law, Y.; Chakrabarti, S., Physical properties and compact analysis of commonly used direct compression binders. *American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech* **2003**, 4 (4), 1-11.

165. Bosi, F.; Piccolroaz, A.; Gei, M.; Dal Corso, F.; Cocquio, A.; Bigoni, D., Experimental investigation of the elastoplastic response of aluminium silicate spray dried powder during cold compaction. *Journal of the European Ceramic Society* **2014**, 34 (11), 2633-2642.

166. Stupkiewicz, S.; Piccolroaz, A.; Bigoni, D., Elastoplastic coupling to model cold ceramic powder compaction. *Journal of the European Ceramic Society* **2014**, 34 (11), 2839-2848.

167. Tronet, P.; Lecompte, T.; Picandet, V.; Baley, C., Study of lime hemp composite precasting by compaction of fresh mix - An instrumented die to measure friction and stress state. *Powder Technology* **2014**, 258, 285-296.

168. Çelik, M., Overview of compaction data analysis techniques. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **1992**, 19 (6-7), 767-810.

169. Mani, S.; Tabil, L. G.; Sokhansanj, S., Evaluation of compaction equations applied to four biomass species *Canadian Biosystems Engineering* **2004**, 46 (3), 55-61.

170. Adapa, P.; Schoenau, G.; Tabil, L.; Sokhansanj, S.; Singh, A., Compression of fractionated sun-cured and dehydrated alfalfa chops into cubes: Pressure and density models. *Canadian Biosystems Engineering* **2005**, 47 (3), 36-39.

171. Kawakita, K.; Lüdde, K. H., Some considerations on powder compression equations. *Powder Technology* **1971**, 4 (2), 61-68.

172. Picker-Freyer, K. M., Tablet production systems. In *Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes*, Gad, S. C., Ed. John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, **2008**; pp 1053-1098.

173. Nordström, J.; Welch, K.; Frenning, G.; Alderborn, G., On the physical interpretation of the Kawakita and Adams parameters derived from confined compression of granular solids. *Powder Technology* **2008**, 182 (3), 424-435.

174. Maghsoodi, M., How spherical crystallization improves direct tableting properties: a review. *Advanced Pharmaceutical Bulletin* **2012**, 2 (2), 253-257.
175. Řehula, M.; Rysl, T., Characterization of microcrystalline celluloses by means of the parameters of a three-exponential compression equation. *Česká a Slovenská Farmacie* **2008**, 57 (4), 165-169.
176. Rysl, T.; Řehula, M.; Adámek, R.; Klemnera, P., Effect of chemical structure of filler on drug pellet pressing. *Chemické Listy* **2011**, 105 (8), 634-639.
177. Ondrejček, P.; Řehula, M.; Svačinová, P.; Stoniš, J.; Rabišková, M., The effect of a new glidant Syloid on pressing of drug tablets. *Chemické Listy* **2014**, 108 (7), 687-693.
178. Bal'shin, M. Y., Contribution to the theory of powder metallurgical processes. *Vestnik Metalloprism* **1938**, 18 (2), 124-137.
179. Ghiță, C.; Popescu, I. N., Experimental research and compaction behaviour modelling of aluminium based composites reinforced with silicon carbide particles. *Computational Materials Science* **2012**, 64, 136-140.
180. Sonnergaard, J. M., A critical evaluation of the Heckel equation. *International Journal of Pharmaceutics* **1999**, 193 (1), 63-71.
181. Karunanithi, R.; Ghosh, D.; Ghosh, K. S.; Bera, S., Influence of particle size of the dispersoid on compressibility and sinterability of TiO<sub>2</sub> dispersed Al 7075 alloy composites prepared by mechanical milling. *Advanced Powder Technology* **2014**, 25 (5), 1500-1509.
182. German, R., M; Park, S., Jin, *Handbook of mathematical relations in particulate materials processing*. Wiley: Danvers, MA, USA, **2008**.
183. Hassanpour, A.; Ghadiri, M., Distinct element analysis and experimental evaluation of the Heckel analysis of bulk powder compression. *Powder Technology* **2004**, 141 (3), 251-261.
184. Arzt, E.; Fischmeister, H., Fundamental aspects of the compaction of metal powders. *Memoires Scientifiques De La Revue De Metallurgie* **1979**, 76 (10), 573-580.
185. Gurnham, C. F.; Masson, H. J., Expression of liquids from fibrous materials. *Industrial and Engineering Chemistry* **1946**, 38 (12), 1309-1315.
186. Zhao, J.; Burt, H. M.; Miller, R. A., The Gurnham equation in characterizing the compressibility of pharmaceutical materials. *International Journal of Pharmaceutics* **2006**, 317 (2), 109-113.

187. Jones, W. D., *Fundamental principles of powder metallurgy*. Edward Arnold Publishers: London, UK, **1960**.
188. Adapa, P.; Tabil, L.; G., S., Compression characteristics of selected ground agricultural biomass. *Agricultural Engineering International: the CIGR Journal* **2009**, *11* (6).
189. Bruch, C. A., Die-pressing submicron size Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> powder. *Ceramic Age* **1967**, *92*, 44-53.
190. Bruch, C. A., Problems in die-pressing submicron size alumina powder. *Ceramic Age* **1967**, *83* (10), 44-53.
191. Kuno, T., Powder (Theory and Application). Kulo, T.; Jimbo, G.; Saito, E.; Takahashi, H.; Hayakawa, S., Eds. Maruzen: Tokyo, JP, **1979**; pp 341-346.
192. Mallick, S.; Pradham, S. K.; Chandran, M.; Acharya, M.; Digdarsini, T.; Mohapatra, R., Study of particle rearrangement, compression behavior and dissolution properties after melt dispersion of ibuprofen, Avicel and Aerosil. *Results in Pharma Sciences* **2011**, *1* (1), 1-10.
193. Abioye, A. O.; Kola-Mustapha, A.; Chi, G. T.; Ilya, S., Quantification of in situ granulation-induced changes in pre-compression, solubility, dose distribution and intrinsic in vitro release characteristics of ibuprofen-cationic dextran conjugate cristanules. *International Journal of Pharmaceutics* **2014**, *471* (1-2), 453-477.
194. Huang, P. Y., *Powder metalurgy principles*. Metallurgical Industry Press: Beijing, CN, **1982**.
195. Chu, G.; Tang, Y., Jian; Liu, W.; Yang, T., Zu, Novel preparation of big bulk-nanocrystalline Cu in large quantities. *Transactions of Nonferrous Metals Society of China* **2006**, *16* (4), 873-877.
196. Ge, R., A new powder compaction equation. *International Journal of Powder Metallurgy* **1991**, *27* (3), 211-216.
197. Ge, R., A further study of a new equation for powder compaction. *Powder Metallurgy Science and Technology* **1995**, *6* (3), 20-24.
198. Moazami-Goudarzi, M.; Akhlaghi, F., Effect of nanosized SiC particles addition to CP Al and Al-Mg powders on their compaction behavior. *Powder Technology* **2013**, *245*, 126-133.
199. Shapiro, I., Compaction of powders X - Development of a general compaction equation. *Advances in Powder Metallurgy & Particulate Materials* **1993**, *3*, 229-243.

200. Nordström, J.; Klevan, I.; Alderborn, G., A protocol for the classification of powder compression characteristics. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2012**, *80* (1), 209-216.
201. Adams, M. J.; Mullier, M. A.; Seville, J. P. K., Agglomerate strength measurement using a uniaxial confined compression test. *Powder Technology* **1994**, *78* (1), 5-13.
202. Adams, M. J.; McKeown, R., Micromechanical analyses of the pressure-volume relationships for powders under confined uniaxial compression. *Powder Technology* **1996**, *88* (2), 155-163.
203. Nicklasson, F.; Alderborn, G., Analysis of the compression mechanics of pharmaceutical agglomerates of different porosity and composition using the Adams and Kawakita equations. *Pharmaceutical Research* **2000**, *17* (8), 949-954.
204. Lordi, N. G.; Cocolas, H.; Yamasaki, H., Analytical interpretation of powder compaction during the loading phase. *Powder Technology* **1997**, *90* (2), 173-178.
205. Panelli, R.; Ambrozio, F., Compaction equation and its use to describe powder consolidation behaviour. *Powder Metallurgy* **1998**, *41* (2), 131-133.
206. Panelli, R.; Ambrozio, F., Compaction of AISI M2+10%vol. NbC processed by high energy mill. *Advanced Powder Technology* **1999**, *299-300*, 463-469.
207. Kaytbay, S. H. M.; Dudrová, E., Contribution to analysis of compaction of metal powders. *Acta Metallurgica Slovaca* **2004**, *10* (1), 42-48.
208. Chen, W.; Yamamoto, Y.; Peter, W. H.; Gorti, S. B.; Sabau, A. S.; Clark, M. B.; Nunn, S. D.; Kiggans, J. O.; Blue, C. A.; Williams, J. C.; Fuller, B.; Akhtar, K., Cold compaction study of Armstrong process<sup>®</sup> Ti-6Al-4V powders. *Powder Technology* **2011**, *214* (2), 194-199.
209. Frenning, G.; Mahmoodi, F.; Nordström, J.; Alderborn, G., An effective-medium analysis of confined compression of granular materials. *Powder Technology* **2009**, *194* (3), 228-232.
210. Mahmoodi, F.; Alderborn, G.; Frenning, G., An experimental evaluation of an effective medium based compaction equation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2012**, *46* (1-2), 49-55.
211. Paronen, P.; Ilkka, J., Porosity-pressure functions. In *Pharmaceutical powder compaction technology*, Alderborn, G.; Nyström, G., Eds. Marcel Dekker: New York, NY, USA, **1996**; pp 55-75.

212. Bockstiegel, G., The porosity-pressure curve and its relation to the pore-size distribution in iron powder compacts. In *Modern developments in powder metallurgy*, Hausner, H. H., Ed. Plenum Press: New York, NY, USA, **1966**; pp 155-187.
213. Sun, C. Q.; Grant, D. J. W., Influence of crystal structure on the tableting properties of sulfamerazine polymorphs. *Pharmaceutical Research* **2001**, *18* (3), 274-280.
214. Joiris, E.; Di Martino, P.; Berneron, C.; Guyot-Hermann, A. M.; Guyot, J. C., Compression behavior of orthorhombic paracetamol. *Pharmaceutical Research* **1998**, *15* (7), 1122-1130.
215. Nambiar, E. K. K.; Ramamurthy, K., Models for strength prediction of foam concrete. *Materials and Structures* **2008**, *41* (2), 247-254.
216. Huffine, C. L.; Bonilla, C. F., Particle-size effects in the compression of powders. *American Institute of Chemical Engineers Journal* **1962**, *8* (4), 490-493.
217. Yu, A. B.; Gu, Z. H., Characterization of the porosity-pressure relation of cohesionless powders. *Advanced Powder Technology* **1993**, *4* (3), 199-216.
218. Olympus Optical Co., Ltd. - Olympus BX51. [http://www.olympuslatinoamerica.com/spanish/seg/img/products/auxiliares/665\\_secondary\\_lg.jpg](http://www.olympuslatinoamerica.com/spanish/seg/img/products/auxiliares/665_secondary_lg.jpg) (accessed 16. 6. 2014).
219. Kern & Sohn GmbH - Kern MLB 50-3. <http://www.kernvahy.cz/images/shop/MLB.jpg> (accessed 16. 6. 2014).
220. Erweka GmbH - Erweka GT. <http://www.erweka.com/products/gt.html> (accessed 14. 2. 2013).
221. Kern & Sohn GmbH - Kern 440. [http://vahy-kern.cz/content/id\\_produkty/9.jpg](http://vahy-kern.cz/content/id_produkty/9.jpg) (accessed 16. 6. 2014).
222. Erweka GmbH - Erweka AR 403 + KB 15S. [http://www.erweka.com/images/galleries/cubemixer\\_new/ar403\\_att\\_750-0126.jpg](http://www.erweka.com/images/galleries/cubemixer_new/ar403_att_750-0126.jpg).
223. A&D Company - A&D HR-120. <http://www.aandd.jp/img/products/weighing/balance/analytical/hr-i.jpg> (accessed 16. 6. 2014).
224. Zwick GmbH - Zwick/Roell - T1 FRO 50. <http://www.zwick.com/typo3temp/pics/b7e0a3fc16.jpg> (accessed 14. 2. 2013).

225. A.S.T. Angewandte System Technik GmbH, Mess- und Regeltechnik - Brochure - KAP Force Transducers. [http://ast.de/files/pdf/mess-und-regeltechnik/sensoren/E\\_KMT\\_KAP-S.pdf](http://ast.de/files/pdf/mess-und-regeltechnik/sensoren/E_KMT_KAP-S.pdf) (accessed 26. 6. 2013).
226. Mitutoyo Corp. - Mitutoyo Absolute ID-S1012B. <http://www.mitutoyo.com/Images/003/316/543-682B.jpg> (accessed 14. 2. 2013).
227. PANanalytical - X'pert PRO. [http://www.panalytical.com/upload\\_mm/9/7/c/4938\\_fullimage\\_XPert\\_PRO\\_page%20435x355.jpg](http://www.panalytical.com/upload_mm/9/7/c/4938_fullimage_XPert_PRO_page%20435x355.jpg) (accessed 13. 5. 2015).
228. Šimek, M.; Grünwaldová, V.; Kratochvíl, B., Současné metody měření velikosti částic farmaceutických látek a jejich omezení. *Chemické listy* **2014**, *108* (1), 50-55.
229. Hausner, H. H., Friction conditions in a mass of metal powder. *International Journal of Powder Metallurgy* **1967**, *3* (4), 7-13.
230. Český lékopis 2009 - Doplněk 2015. Grada Publishing, a. s.: Praha, CZ, **2015**; pp 417-420.
231. Elamin, A. A.; Alderborn, G.; Ahlneck, C., The effect of pre-compaction processing and storage conditions on powder and compaction properties of some crystalline materials. *International Journal of Pharmaceutics* **1994**, *108* (3), 213-224.
232. Bhatia, R. P.; Lordi, N. G., Conductivity and hardness changes in aged compacts. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1979**, *68* (7), 896-899.
233. Fell, J. T.; Newton, J. M., Determination of tablet strength by the diametral-compression test. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1970**, *59* (5), 688-691.
234. Kupka, K., Statistické metody pro řízení a zlepšování jakosti, SPC a metodiky Six Sigma. TriloByte® Statistical Software Ltd.: Pardubice, CZ, **2011**.
235. Litschmannová, M., *Úvod do statistiky*. VŠB - TU Ostrava: Ostrava, CZ, **2011**.
236. Fu, X.; Huck, D.; Makein, L.; Armstrong, B.; Willen, U.; Freeman, T., Effect of particle shape and size on flow properties of lactose powders. *Particuology* **2012**, *10* (2), 203-208.
237. Chi-Ying Wong, A., Characterisation of the flowability of glass beads by bulk densities ratio. *Chemical Engineering Science* **2000**, *55* (18), 3855-3859.
238. Schulze, D., *Powders and Bulk Solids Behavior, Characterization, Storage and Flow*. Springer: Berlin, DE, **2008**.

239. Li, J.; Wu, Y., Lubricants in pharmaceutical solid dosage forms. *Lubricants* **2014**, *2* (1), 21-43.
240. Ribet, J.; Poret, K.; Arseguel, D.; Chulia, D.; Rodriguez, F., Talc Functionality as Lubricant: Texture, Mean Diameter, and Specific Surface Area Influence. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2003**, *29* (10), 1127-1135.
241. Ku, M. S., Preformulation Consideration for Drugs in Oral CR Formulation. In *Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery*, John Wiley & Sons, Inc.: 2010; pp 47-69.
242. Wang, Y.; Williams, R., O, Powders. In *Remington: Essentials of pharmaceuticals*, 1<sup>st</sup> ed.; Felton, L., Ed. Pharmaceutical Press: London, UK, **2013**; pp 411-434.
243. Roquette - Brochure - Lactose. <http://www.roquette-pharma.com/media/deliacms/media//5/529-c4eab0.pdf> (accessed 10. 12. 2013).
244. Zhou, Q.; Qu, L.; Gengenbach, T.; Denman, J. A.; Larson, I.; Stewart, P. J.; Morton, D. A. V., Investigation of the extent of surface coating via mechanofusion with varying additive levels and the influences on bulk powder flow properties. *International Journal of Pharmaceutics* **2011**, *413* (1–2), 36-43.
245. Hebák, P.; Hustopecký, J., *Vícerozměrné statistické metody s aplikacemi*. Nakladatelství technické literatury: Praha, CZ, **1987**; p 452.
246. Meloun, M.; Militký, J., *Kompendium statistického zpracování dat*. 2<sup>nd</sup> ed.; Academia: Praha, CZ, 2006; p 985.
247. Eriksson, M.; Alderborn, G., The effect of particle fragmentation and deformation on the interparticulate bond formation process during powder compaction. *Pharmaceutical Research* **1995**, *12* (7), 1031-1039.
248. Mattsson, S.; Nystrom, C., Evaluation of critical binder properties affecting the compactibility of binary mixtures. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2001**, *27* (3), 181-94.
249. Smith, T. J.; Sackett, G.; Sheskey, P.; Liu, L., Development, scale-up, and optimization of process parameters: Roller Compaction. In *Developing Solid Oral Dosage Forms*, Qiu, Y.; Chen, Y.; Zhang, G. G. Z.; Liu, L.; Porter, W., R., Eds. Academic Press: San Diego, USA, **2009**; pp 715-724.
250. Mazel, V.; Busignies, V.; Diarra, H.; Tchoreloff, P., Lamination of pharmaceutical tablets due to air entrapment: direct visualization and influence of the compact thickness. *International Journal of Pharmaceutics* **2015**, *478* (2), 702-4.

251. Morin, G.; Briens, L., The effect of lubricants on powder flowability for pharmaceutical application. *American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech* **2013**, *14* (3), 1158-1168.
252. Bolhuis, G. K.; Hölzer, A., W, Lubrication issues in direct compaction. In *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, 2<sup>nd</sup> ed.; Çelik, M., Ed. Informa Healthcare: London, UK, **2011**; pp 205-234.
253. Akseli, I.; Stecula, A.; He, X.; Ladyzhynsky, N., Quantitative correlation of the effect of process conditions on the capping tendencies of tablet formulations. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2014**, *103* (6), 1652-63.
254. Bolhuis, G., K; Lerk, C., F; Zijlstra, H., T; de Boer, A., H, Film formation by magnesium stearate during mixing and its effect on tableting. *Pharmaceutisch Weekblad. Scientific Edition* **1975**, *110* (16), 317-325.
255. Niazi, S. K., *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations, Compressed Solid Products*. Informa Healthcare: New York, NY, USA, **2009**; Vol. 1.
256. Davies, P. N.; Worthington, H. E. C.; Podczeck, F.; Newton, J. M., The determination of the mechanical strength of tablets of different shapes. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2007**, *67* (1), 268-276.
257. Ilić, I.; Kása, P., Jr.; Dreu, R.; Pintye-Hódi, K.; Srčić, S., The compressibility and compactibility of different types of lactose. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2009**, *35* (10), 1271-80.
258. Schlack, H.; Bauer-Brandl, A.; Schubert, R.; Becker, D., Properties of Fujicalin, a new nodified anhydrous dibasic calcium phosphate for direct compression: comparison with cicalcium phosphate dihydrate. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2001**, *27* (8), 789-801.
259. Bolhuis, G. K.; Lerk, C. F.; Moes, J. R., Comparative evaluation of excipients for direct compression. *Pharmaceutisch Weekblad* **1979**, *1* (1), 1473-1482.
260. Vromans, H.; Bolhuis, G. K.; Lerk, C. F.; van de Biggelaar, H.; Bosch, H., Studies on tableting properties of lactose. Part 7. The effect of variations in primary particle size and percentage of amorphous lactose in spray dried lactose products. *International Journal of Pharmaceutics* **1987**, *35* (1-2), 29-37.
261. DFE Pharma - Brochure - Application notes, Sieved lactose. <http://www.dfepharma.com/en/downloads.aspx?id={29BBA979-474C-423A-A7AA-58BEAEC197DE}> (accessed 13.11.2014).



262. Haware, R. V.; Tho, I.; Bauer-Brandl, A., Multivariate analysis of relationships between material properties, process parameters and tablet tensile strength for  $\alpha$ -lactose monohydrates. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2009**, *73* (3), 424-431.
263. Busignies, V.; Leclerc, B.; Truchon, S.; Tchoreloff, P., Changes in the specific surface area of tablets composed of pharmaceutical materials with various deformation behaviors. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2010**, *37* (2), 225-233.
264. Almaya, A.; Aburub, A., Effect of particle size on compaction of materials with different deformation mechanisms with and without lubricants. *American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech* **2008**, *9* (2), 414-418.
265. Edge, S.; Steele, D. F.; Chen, A.; Tobby, M. J.; Staniforth, J. N., The mechanical properties of compacts of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose. *International Journal of Pharmaceutics* **2000**, *200* (1), 67-72.
266. Otsuka, M.; Yamane, I.; Matsuda, Y., Effects of lubricant mixing on compression properties of various kinds of direct compression excipients and physical properties of the tablets. *Advanced Powder Technology* **2004**, *15* (4), 477-493.
267. Jarosz, P. J.; Parrott, E. L., Effect of Lubricants on Tensile Strengths of Tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **1984**, *10* (2), 259-273.
268. Kanugo, A. Y.; Mathur, V. B., Evaluation and comparison of highly soluble sodium stearyl fumarate with other lubricants in vitro. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research* **2013**, *3* (5), 4042-4049.
269. The International Centre for Diffraction Data - Product description - PDF-4+ 2014. <http://www.icdd.com/products/pdf4.htm> (accessed 25. 6. 2015).
270. Boissou, F.; Muhlbauer, A.; De Oliveira Vigier, K.; Leclercq, L.; Kunz, W.; Marinkovic, S.; Estrine, B.; Nardello-Rataj, V.; Jerome, F., Transition of cellulose crystalline structure in biodegradable mixtures of renewably-sourced levulinate alkyl ammonium ionic liquids, [ $\gamma$ ]-valerolactone and water. *Green Chemistry* **2014**, *16* (5), 2463-2471.
271. Selzer, T.; Radau, M.; Kreuter, J., The use of isothermal heat conduction microcalorimetry to evaluate drug stability in tablets. *International Journal of Pharmaceutics* **1999**, *184* (2), 199-206.
272. Crisp, J. L.; Dann, S. E.; Edgar, M.; Blatchford, C. G., The effect of particle size on the dehydration/rehydration behaviour of lactose. *International Journal of Pharmaceutics* **2010**, *391* (1-2), 38-47.

273. Zavaliangos, A.; Galen, S.; Cunningham, J.; Winstead, D., Temperature evolution during compaction of pharmaceutical powders. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2008**, 97 (8), 3291-3304.

## 8. Autorské publikace

8.1.

Ondrejček, P.; Svačinová, P.; Řehula, M.; Rabišková, M., Tradiční plniva tablet ve funkci nanonosičů léčivých látek. *Chemické Listy* **2013**, 107 (11), 862-866.

ISSN 1213-7103

IF = 0,272

## TRADIČNÍ PLNIVA TABLET VE FUNKCI NANONOSIČŮ LÉČIVÝCH LÁTEK

PAVEL ONDREJČEK, PETRA SVAČINOVÁ,  
MILAN ŘEHULA a MILOSLAVA RABIŠKOVÁ

*Katedra farmaceutické technologie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové  
rabiskom@faf.cuni.cz*

Došlo 1.3.13, přijato 6.6.13.

Klíčová slova: montmorillonit, halloysit, imogolit, řízené uvolňování léčiva, tkáňové inženýrství

## Obsah

1. Úvod
2. Montmorillonit, imogolit a halloysit jako nosiče léčiv
3. Zvýšení biokompatibility minerálů
4. Závěr

## 1. Úvod

Jilové minerály (mastek, bentonit, kaolin, halloysit) z povrchově téžených jílů se využívají po dlouhou dobu jako farmaceutické pomocné látky v perorálních i topických léčivých formách. Mastek  $Mg_6(Si_2O_5)_4(OH)_4$ , který může obsahovat i hlinité a železité ionty, se používal jako důležitá pomocná látka do tablet ve funkci plniva; v současné době se spíše přidává jako kluzná látka, mazadlo nebo antiadhezivní látka<sup>1</sup>. Také kaolin  $Al_2O_3 \cdot 2 SiO_2 \cdot 2 H_2O$  s velmi malou velikostí částic 0,6–0,8  $\mu m$  se používal k podobným účelům<sup>2</sup>. Vysoce porézní povrch umožnil jeho využití také jako adsorbentu nebo antidiarhoické látky<sup>3</sup>. Bentonit,  $Al_2O_3 \cdot 4 SiO_2 \cdot H_2O$  s příměsí hořečnatých nebo železitých iontů našel využití kromě perorálních léčivých forem především ve formách topických. Jeho částice koloidních rozměrů jsou účinným stabilizátorem suspenzí a emulzí<sup>2</sup>. V současné době se používá i jako diagnostická zobrazovací látka při magnetické rezonanci<sup>4</sup>. Jmenované minerály mají široké využití také v jiných průmyslových odvětvích pro své výhodné vlastnosti, jako jsou vysoká mechanická odolnost (automobilový průmysl), ochranná funkce (obalové materiály), ohnivzdorné vlastnosti (výroba kabelů), optické vlastnosti (elektronika) a další. V chemickém průmyslu se využívají např. při katalytických procesech nebo v koloidice<sup>5</sup>.

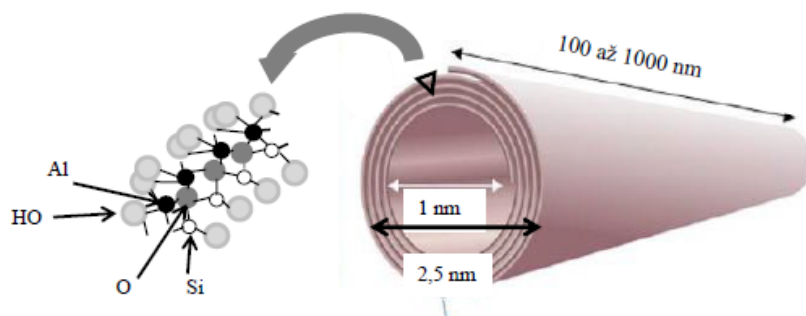
V několika posledních desetiletích se rozvíjí nanotechnologie a stoupá zájem o nanomateriály, které nachá-

zejí uplatnění v mnoha průmyslových aplikacích, včetně předmětů denní spotřeby. Vzhledem ke stoupající celosvětové produkci nanomateriálů, její nulové nebo velmi omezené regulaci a téměř neprobádanému vlivu těchto látek na životní prostředí<sup>6</sup>, dostávají se do popředí zájmu zejména nanomateriály dostupné, levné a nezatěžující životní prostředí. Tak byla díky rozvinutým mikroskopickým technikám odhalena zajímavá struktura některých jílových minerálů, např. montmorillonitu, imogolitu nebo halloysitu.

## 2. Montmorillonit, imogolit a halloysit jako nosiče léčiv

Montmorillonit je hlavní složkou bentonitu; tvoří jej velmi malé mnohovrstevné destičkové částice, jejichž povrch nese díky silanolovým SiOH skupinám záporný náboj. Vnitřní vrstvy obsahují hliník a hořčík, které mohou být zčásti vyměněny za jiné prvky, případně i větší molekuly, což umožňuje vznik anorganických i organických derivátů<sup>7</sup>. U posledně jmenovaných interkalátů dochází ke značnému rozšíření mezivrství a často také nárůstu specifického povrchu<sup>8</sup>. Pro uvedené schopnosti se tento minerál stal zajímavým pro včlenění molekul řady léčivých látek, např. aminokyselin L-tyrosinu, L-histidinu<sup>9</sup>, timolol maleátu<sup>10</sup>, propranolol hydrochloridu<sup>11</sup>, vitamínů B<sub>1</sub> nebo B<sub>6</sub> (cit.<sup>12</sup>), prokainamidu<sup>13</sup>, buspironu<sup>14</sup>, ranitidinu<sup>15</sup>, sodné soli diklofenaku<sup>16</sup>, lidokainu<sup>17</sup> nebo 5-fluorouracilu<sup>18</sup>. Fotoprotektivního účinku montmorillonitu lze využít ke stabilizaci fotosenzitivních léčiv, např. piroximanu, jehož degradaci vznikají produkty odpovědné za řadu jeho nežádoucích účinků<sup>19</sup>. Enkapsulační kapacita pro léčiva se popisuje v rozmezí 25–30 % (cit.<sup>20</sup>).

Velmi zajímavá je struktura částic imogolitu a halloysitu. Imogolit  $Al_2SiO_5(OH)_4$  byl poprvé objeven v roce 1962 v jílovém podílu sopečného popela nazývaného „imogo“ na ostrově Kjúšú v Japonsku<sup>21</sup>. Tento minerál má tvar dutých vrstvených nanotubul (obr. 1) s vnitřním průměrem 1 nm, vnějším průměrem 2,5 nm a délkou pohybující se od 100 do 1000 nm. Stěny tubulu jsou složeny ze srolovaného gibsitového plátu se silanolovými skupinami SiOH orientovanými do vnitřní části tubulů udělující vnitřnímu povrchu záporný náboj<sup>23</sup>. Vnější povrch imogolitu tvoří amfoterní AlOH skupiny, proto se povrchový náboj mění v závislosti na pH okolního roztoku<sup>21</sup>. Tubuly jsou částečně uspořádané do svazků, které tvoří velmi pórovitý materiál s objemem pórů až 60 %, proto se používají jako účinné vysoušedlo<sup>24</sup>. V kyselých roztocích s pH přibližně 3–5 je možné tubuly dispergovat působením ultrazvuku, zatímco při pH hodnotách nad 7,5 tubuly koaguluji. Toto chování je pro ostatní jílové minerály zcela netypické<sup>25</sup>. Nanotubuly imogolitu je možné syntetizovat. Vzniklé tu-

Obr. 1. Schematické znázornění struktury imogolitového nanotubulu (upraveno podle cit.<sup>25</sup>)

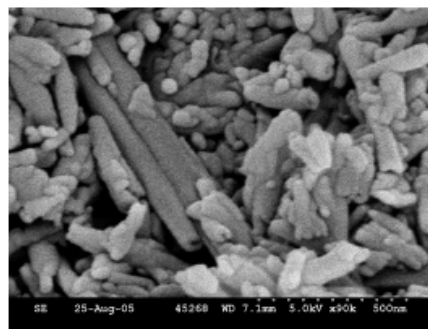
buly mají větší průměr (o 10–15 %) než přírodní minerál. Jedna z prvních syntéz byla popsána v roce 1977 (cit.<sup>25</sup>).

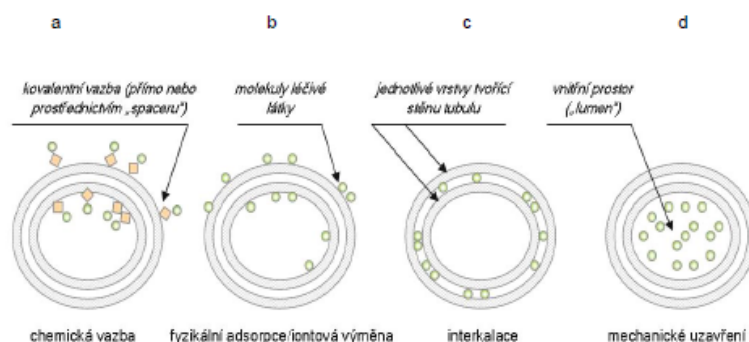
Podobně jako imogolit má také halloysit (synonymní název endelit)  $\text{Al}_2\text{Si}_2\text{O}_5(\text{OH})_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  tvar vrstvených dutých nanotubulů. Minerál byl pojmenován podle svého objevitele belgického geologa barona Omalia d'Halloya (1707 až 1785) Pierrem Berthierem, který popsal výskyt tohoto minerálu v oblasti Angleure v Belgii<sup>25</sup>. Je součástí mnoha zvětralých hornin; kde se vyskytuje v různých tvarových modifikacích a hydratovaných formách<sup>27</sup>. Nanotubuly mají větší rozměry než tubuly imogolitu s vnitřním průměrem 5 až 50 nm, vnějším průměrem 10–300 nm a délkou 0,1 až 20  $\mu\text{m}$  (cit.<sup>28–30</sup>) v závislosti na místě výskytu (obr. 2). Halloysit se vyskytuje v četných nalezištích, např. v Americe (USA, Brazílie), v Asii (Čína, Japonsko, Korea) i v Evropě (Francie, Španělsko a další); proces jeho těžby a izolování minerálu je však poměrně náročný proces, proto existuje poměrně málo komerčních dodavatelů halloysitu<sup>32</sup>. Halloysit vzniká přeměnou z kaolínu, tj. stačením jeho destičkovitých vrstvených částic do dutých tubulů halloysitu s mnohovrstvenou stěnou při vhodných podmínkách zvětrávání<sup>33</sup>. Na rozdíl od imogolitu jsou SiOH skupiny umístěny na vnějším povrchu tubulu a udílejí mu záporný náboj v širokém rozmezí pH (cit.<sup>34–36</sup>). AlOH skupiny se nacházejí na vnitřním povrchu a okrajích dutých částic. Při pH menším než 8,5 nese vnitřek tubulů kladný náboj<sup>34,37</sup>. Halloysit se může vyskytovat ve dvou formách: hydratované, ve které jednotlivé vrstvy stěny nanotubulu poutají vodu a vzdálenost mezi nimi je přibližně 10 Å, a dehydratované s vrstvami vzdálenými 7,2 Å. Počet vrstev ve stěně nanotubulu je 15–20. Hydratovaná forma přechází snadno ve formu dehydratovanou (např. vysušením při 90–150 °C), zatímco získat formu hydratovanou z dehydratované je obtížnější<sup>38</sup>.

Struktura dutých vrstvených nanotubulů skýtá několik možností k navázání léčivých látek (obr. 3). Molekula

může být navázána kovalentní vazbou na stěnu povrchu tubulu buď přímo nebo prostřednictvím spojovací molekuly – spaceru<sup>39</sup> (a); další možností je fyzikální adsorpce na povrch, kdy se iont váže buď nespecificky prostřednictvím elektrostatických sil mezi pevným povrchem a hydratovanou vrstvou obalující iont, nebo specificky, kdy se iont spojuje přímo s pevným povrchem v aktivních polohách<sup>40</sup> (b); malé polární molekuly, např. glycerol nebo ureu, je možné včlenit mezi jednotlivé vrstvy stěny tubulu za vzniku interkalačních produktů<sup>41</sup> (c) a také dutý prostor uvnitř tubulu skýtá možnost enkapsulace léčiva tzv. vakuovou metodou<sup>42</sup> (d). Enkapsulační účinnost se pohybuje okolo 40 % (cit.<sup>31</sup>).

Práce zveřejňující navázání léčivých látek na halloysit zahrnují jak hydrofilní léčiva kationtové povahy, např. diltiazem hydrochlorid, propranolol hydrochlorid<sup>43</sup>, oxytetracyklin hydrochlorid<sup>44</sup>, tak i aniontové charakteru,

Obr. 2. Snímek halloysitových nanotubulů<sup>31</sup>



Obr. 3. Možnosti včlenění léčivých látek do struktury tubulárních systémů

např. sodná sůl diklofenaku<sup>31</sup>, stejně jako léčiva hydrofobní povahy, před jejichž enkapsulací je nutné minerál vhodně upravit (khellin)<sup>44</sup>. Interkalaci byl připraven produkt s obsahem 20 % glycerolu jako účinné látky zabezpečující hydrataci pokožky pro topické aplikace<sup>45</sup>. Uvolňování léčiv z nanotubulů je většinou prodloužené a závisí na rozpustnosti konkrétního léčiva v daném disolučním médiu. Dalšího zpomalení disoluce dobře rozpustných látek lze dosáhnout potažením tubulů vhodnými obaly, např. polyakrylát<sup>43</sup>, chitosanem<sup>43,31</sup>, polyethyleniminem<sup>43</sup> apod.

Pro vyšší tubulární enkapsulaci je možné vnitřní prostor nanotubulů zvětšit způsobem, který popisuje u halloysitových nanotubulů práce Abdullayeva a spol.<sup>46</sup>. Hliník z vnitřní části lze odstranit pomocí kyseliny sírové. Průměr nanotubulů je tak možné zvětšit několikanásobně z původních přibližně 20 nm až na 73 nm při odstranění 65 % obsaženého hliníku. Vnější průměr tubulů zůstává při této úpravě zachován.

### 3. Zvýšení biokompatibility minerálů

Halloysit, imogolit a montmorillonit jsou prezentovány jako látky s dobrou biokompatibilitou<sup>47,48</sup>. Perorální podání je bezpečné, nekumulují se v orgánech<sup>49</sup>. Jejich biokompatibilitu je možné ještě zvýšit modifikací povrchu částic. Jak je z obr. 1 patrné, na vnitřním i vnějším povrchu nanotubulů obou minerálů se nachází OH skupiny, které umožňují navázání dalších látek. Obecně se popisuje pozitivní působení povrchově aktivních látek<sup>50</sup> nebo polyelektrolytů<sup>51</sup>. Buněčná toxicita sledovaná na různých buněčných kulturách<sup>52</sup> prokázala vysokou biokompatibilitu a velmi nízkou cytotoxicitu. Je však třeba říci, že počet toxikologických studií, který by prokázal jednoznačnou bezpečnost podání těchto nosičů např. při parenterálním podání, je nezbytně nutný.

Zveřejněno bylo například navázání  $\gamma$ -amino-propyltriethoxysiloxanu na halloysitové nanotubuly<sup>53</sup>, kdy v závislosti na předchozí úpravě minerálu je možné docílit navázání látky na vnější povrch tubulů, jejich vnitřní povrch, případně vznik sítě této látky uvnitř tubulů. Na takto modifikovaný povrch je možné navázat další látky, např. oligonukleotidy. Oligonukleotidy jsou slibnými léčivy pro genovou terapii některých nemocí včetně rakoviny, jejich nevýhodou je omezený vstup do buněk a degradovatelnost buněčnými nukleasami. Jako vhodný nosič se použil halloysit modifikovaný  $\gamma$ -aminopropyltriethoxysiloxanem, na nějž se navázaly oligonukleotidy značené fluorescencí pro lepší identifikaci v buňkách. Vzniklý systém zajistil dobrý průnik léčiva do buněk i jeho významný účinek na nádorové buňky<sup>54</sup>. Složené materiály z halloysitu a polyvinylalkoholu nebo halloysitu a polymethylmethakrylátu se studovaly pro možnost kultivace buněk typu osteoblastů a fibroblastů<sup>51,55</sup>. Zjistila se silná adherence buněk k povrchu materiálu; buňky navíc vykazovaly v těchto podmínkách dobrý růst. Dosažené výsledky naznačují potenciální využití těchto materiálů v medicíně<sup>56</sup>. Nedávno zveřejněná studie sledovala nanokompozitní materiál tvořený halloysitem, polymethylmethakrylátem a gentamycinem při terapii kostních defektů<sup>57</sup>. Kostní cement vykazoval velmi dobrou přilnavost materiálu ke kostní tkáni. Pomalé uvolňování gentamycinu po dobu více než dvou týdnů zabezpečilo jeho vysokou protimikrobiální aktivitu.

Halloysitové nanotubuly je možné využít i jako základ dendrimerů. Název dendrimer vychází z řeckého „dendron“, tj. strom. Na povrch nanotubulu, který funguje jako centrální jádro, je možné navázat větvené polymery i kopolymery a získat symetrické, přibližně kulovité částice různé struktury a velikosti<sup>58</sup>. Na rozdíl od zesíťovaných aglomerátů a dalších asociátů mají dendrimery jednotnou molekulovou strukturu, kterou lze přesně řídit v rozmezí

5 až 20 nm. Je možné do nich uzavřít molekuly léčivých látek, které se k nim poutají nekovalentními vazbami (iontovými, vodíkovými, hydrofobními) a mohou tak tvořit vhodný mezičlánek ke kovalentně vázaným léčivům v polymerních konjugátech na jedné straně a fyzikálně uzavřeným léčivům v částicích na straně druhé.

#### 4. Závěr

Biokompatibilní jílové minerály se ve farmacii používají jako osvědčené pomocné látky ve funkci plniv, stabilizátorů suspenzí, emulzí, látek zvyšujících viskozitu a látek gelotvorných. Nové studie objevily jejich unikátní strukturu a tvar a ty spolu s dobrou biokompatibilitou, nízkou cenou a snadnou dostupností staví tyto látky do popředí nejen farmaceutického výzkumu. V blízké době se očekává uplatnění těchto látek ve farmacii a medicíně, např. v lékových formách s řízeným uvolňováním léčiv, transportních lékových systémech nebo v tkáňovém inženýrství.

#### LITERATURA

- Kibbe A. H., v knize: *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (Rowe R. C., Sheskey P. J., Owen S. C., ed.) 5. vyd. Pharmaceutical Press, London 2006.
- Palmieri A., v knize: *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (Rowe R. C., Sheskey P. J., Owen S. C., ed.) 5. vyd. Pharmaceutical Press, London 2006.
- Guarino A., Lo Vecchio A., Pirozzi M. R.: *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 5, 433 (2009).
- Komárek P., Rabišková M.: *Technologie léků*. Galén, Praha 2007.
- Rawtani D., Agrawal Y. K.: *Rev. Adv. Mater. Sci.* 30, 282 (2012).
- Sovová T., Kočí V.: *Chem. Listy* 106, 82 (2012).
- Ambrogi V., Latterini L., Nocchetti M., Pagano C., Ricci M.: *J. Mater. Chem.* 22, 22743 (2012).
- Mucha M., Pavlovský J., Herecová L., Miček D., Vážníkova H.: *Chem. Listy* 106, 1140 (2012).
- Jakab I. N., Hernadi K., Méhn D., Kollár T., Pálincó I.: *J. Mol. Structure* 651-653, 109 (2003).
- Joshi G. V., Kevadiya B. D., Patel H. A., Bajaj H. C., Jasra R. V.: *Int. J. Pharm.* 374, 53 (2009).
- Rojtanatanya S., Pongjanyakul T.: *Int. J. Pharm.* 383, 106 (2010).
- Kevadiya B. D., Joshi G. V., Patel H. A., Ingole P. G., Mody H. M., Bajaj H. C.: *J. Biomater. Appl.* 25, 161 (2010).
- Kevadiya B. D., Joshi G. V., Bajaj H. C.: *Int. J. Pharm.* 388, 280 (2010).
- Joshi G. V., Kevadiya B. D., Bajaj H. C.: *Microporous Mesoporous Mater.* 132, 525 (2010).
- Joshi G. V., Kevadiya B. D., Bajaj H. C.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 36, 1046 (2010).
- Kevadiya B. D., Patel T. A., Joshi G. V., Abdi S. H. R., Bajaj H. C.: *Ind. J. Pharm. Sci.* 72, 732 (2010).
- Kevadiya B. D., Joshi G. V., Mody H. M., Bajaj H. C.: *Appl. Clay Sci.* 52, 364 (2011).
- Kevadiya B. D., Patel T. A., Jhala D. D., Joshi G. V., Bajaj H. C.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 81, 91 (2012).
- Ambrogi V., Latterini L., Nocchetti M., Pagano C., Ricci M.: *J. Mater. Chem.* 22, 22743 (2012).
- Banik N., Hussain A., Ramteke A., Sharmac H. K., Maji T. K.: *RSC Adv.* 2, 10519 (2012).
- Yamamoto K., Otsuka H., Wada S. I., Sohn D., Takahara A.: *Polymer* 46, 12386 (2005).
- Ma W., Yah W. O., Otsuka H., Takahara A.: *Beilstein J. Nanotechnol.* 3, 82 (2012).
- Ohashi F., Tomura S., Akaku K., Hayashi S.: *J. Mater. Sci.* 39, 1799 (2004).
- Ohrai Y., Gozu T., Yoshida S., Takeuchi O., Iijima S., Shigekawa H.: *Jpn. J. Appl. Phys.* 44, 5397 (2005).
- Farmer V. C.: US 4252779, on line (1981): [www.freepatentsonline.com/4252779](http://www.freepatentsonline.com/4252779).
- Klopprogge J. T., Frost R. L.: *J. Raman Spectrosc.* 30, 1079 (1999).
- Joussein E., Petit S., Churchman J., Theng B., Righi D., Delvaux B.: *Clay Miner.* 40, 383 (2005).
- Price R. R., Gaber B. P., Lvov Y. M.: *J. Microencapsulation* 18, 713 (2001).
- Du M., Guo B., Jia D.: *Polym. Int.* 59, 574 (2010).
- Cavallaro G., Donato D. I., Lazzara G., Milio S.: *J. Phys. Chem. C* 115, 20491 (2011).
- Krejčová K., Deasy P. B., Rabišková M.: *Čes. Slov. Farm.* 62, 28 (2013).
- Wilson I. R.: *Clay Miner.* 39, 1 (2004).
- Adamo P., Violante P., Wilson M. J.: *Geodema* 99, 295 (2001).
- Itami K., Fujitani H.: *Colloids Surf., A* 265, 55 (2005).
- Levis S. R., Deasy P. B.: *Int. J. Pharm.* 243, 125 (2002).
- Tari G., Bobos I., Gomes C. S. F., Ferreira J. M. F.: *J. Colloid Interface Sci.* 210, 360 (1999).
- Ariga K., Ji Q., McShane M. J., Lvov Y. M., Vinu A., Hill J. P.: *Chem. Mater.* 24, 728 (2012).
- Lvov Y. M., Shchukin D. G., Möhwald H., Price R. R.: *ACS Nano* 2, 814 (2008).
- Bianco A., Kostarelou K., Partidos C. D., Prato M.: *Chem. Commun.* 2005, 571.
- Herzogová L., Doušová B., Lhotka M., Machovič V., Schweigstillová J., Koloušek D.: *Chem. Listy* 106, 759 (2012).
- Tajima T., Suzuki N., Watanabe Y., Kanzaki Y.: *Chem. Pharm. Bull.* 53, 11 (2005).
- Kelly H. M., Deasy P. B., Ziaka E., Claffey N.: *Int. J. Pharm.* 274, 167 (2004).
- Levis S. R., Deasy P. B.: *Int. J. Pharm.* 253, 145 (2003).
- Price R. R., Gaber B. P., Lvov Y. M.: *J. Microencapsulation* 18, 713 (2001).
- Suh Y. J., Kil D. S., Chung K. S., Abdullayev E., Lvov Y. M., Montagy D.: *J. Nanosci. Nanotechnol.*



- 11,661 (2001).
46. Abdullayev E., Joshi A., Wei W., Zhao Y., Lvov Y. M.: *ACS Nano* 6, 7216, (2012).
  47. Zhou W. Y., Guo B., Liu M., Liao R., Rabie B. M., Jia D.: *J. Biomed. Mater. Res., Part A* 93, 1574 (2010).
  48. Zhang L., Wang T., Liu P.: *Appl. Surf. Sci.* 2555, 2091 (2008).
  49. Baek M., Lee J.-A., Choi S.-J.: *Mol. Cell. Toxicol.* 8, 95 (2012).
  50. Kondej D., Sosnowski T. R.: *Inhal. Toxicol.* 25, 77 (2013).
  51. Vergaro V., Lvov Y. M., Leporatti S.: *Macromol. Biosci.* 12, 1265 (2012).
  52. Vergaro V., Abdullayev E., Lvov Y. M., Zeitoun A., Cingolani R., Rinaldi R., Leporatti S.: *Biomacromolecules* 11, 820 (2010).
  53. Yuan P., Southon P. D., Liu Z., Green M. E. R., Hook J. M., Antill S. J., Kepert C. J.: *J. Phys. Chem.* 112, 15742 (2008).
  54. Shi Y. F., Tian Z., Zhang Y., Shen H. B., Jia N. Q.: *Nanoscale Res. Lett.* 6, 608 (2011).
  55. Ishikawa K., Akasaka T., Yawaka Y.: *J. Biomed. Nanotechnol.* 6, 59 (2010).
  56. Liu M., Li W., Rong J., Zhou W. Y.: *Colloid Polym. Sci.* 290, 895 (2012).
  57. Wei W., Abdullayev E., Hollister A., Mills D., Lvov Y. M.: *Macromol. Mater. Eng.* 297, 645 (2012).
  58. Mu B., Zhao M., Liu P.: *J. Nanopart. Res.* 10, 831 (2008).
- P. Ondřejček, P. Svačinová, M. Řehula, and M. Rabišková (*Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Charles University, Hradec Králové*): **Traditional Tablet Fillers as Nanocarriers of Drugs**
- Clay minerals such as talc, bentonite or kaolin have been used as pharmaceutical excipients for quite a long time. Recently, small size and interesting structure of their components such as montmorillonite and halloysite or newly discovered imogolite, became interesting as inexpensive and environment-friendly nanomaterials. In addition to their use in industry, they seem to be promising drug nanocarriers. The present review describes the recent research of their utilization in controlled drug release and outlines their potential use as biocompatible materials in medicine and tissue engineering.

8.2.

Mužíková, J.; Hávová, Š.; Ondrejček, P.; Komersová, A.; Lochař, V., A study of tablets with a co-processed dry binder containing hypromellose and  $\alpha$ -lactose monohydrate. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* **2014**, 24 (1), 100-104. ISSN 1773-2247

IF = 0,476

## A study of tablets with a co-processed dry binder containing hypromellose and $\alpha$ -lactose monohydrate

J. Mužíková<sup>1\*</sup>, Š. Hávová<sup>1</sup>, P. Ondřejček<sup>1</sup>, A. Komersová<sup>2</sup>, V. Lochář<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmaceutical Technology, Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Heyrovského 1203, Czech Republic

<sup>2</sup>Department of Physical Chemistry, University of Pardubice, Faculty of Chemical Technology, Studentská 95, Pardubice, Czech Republic

\*Correspondence: muzikova@faf.cuni.cz

*The paper examines the co-processed dry binder RetaLac from the aspect of its compressibility and dissolution of the active ingredient from tablets. RetaLac contains  $\alpha$ -lactose monohydrate and hypromellose in the identical proportion. The same parameters are tested in the corresponding physical mixtures of Flowlac 100 and various types of hypromellose (Metolose 100SR, Metolose 4000SR, Metolose 100000SR) and compared with the substance RetaLac. Compressibility is evaluated by means of the energy profile of compression and tensile strength of tablets. The values of the total energy of compression and plasticity were higher in the substance RetaLac than in the physical mixtures of lactose and various types of hypromellose; tablet strength, on the contrary, was lower. Dissolution profile of the active ingredient from tablets with RetaLac corresponded to the dissolution profile of tablets from a physical mixture of Flowlac 100 and Metolose 4000SR.*

**Key words:** RetaLac – Hypromellose – Metolose SR – Co-processed dry binder – Energy profile of compression – Tensile strength of tablets – Drug release – Swellable-matrix tablets.

Hypromellose is a water-soluble ether of cellulose and is frequently employed for the preparation of hydrophilic gel matrix tablets with controlled release of the active ingredient [1]. The base of hydrophilic matrix systems is just a hydrophilic polymer, which in contact with water or hydrophilic liquids swells and on the surface produces a gel layer controlling the release of the active ingredient from the matrix [2]. The release of the active ingredient from the tablets with hypromellose proceeds by two mechanisms, i.e., diffusion of the active ingredient through the gel layer and erosion of the gel layer [1]. The rapidity of drug release depends on the properties of the polymer, such as its concentration, degree of polymerization, and viscosity. Other factors are the solubility of the drug and the filler, particle size of the drug and the filler, the method of preparation of tablets, compression pressure [3]. One of the company products of hypromellose is Metolose SR, which is produced in different viscosity degrees, which possess different speeds of hydration and formation of the viscous gel layer. The higher the viscosity of hypromellose, the greater is the strength of the gel and slower rate of drug release [4]. Metolose SR contains 22–24 % methoxyl groups, 8–12 % hydroxypropoxyl groups, its average particle size is 50  $\mu\text{m}$  and it is suitable for the production of tablets by both direct compression and moist granulation [5].

The contemporary trend in the production of tablets by direct compression is the use of co-processed dry binders. They are substances prepared by incorporation of one substance into the particle structure of another substance, which induces physical changes without chemical transformation and improves the physical-mechanic properties, such as, e.g., flowability and compressibility. It thus gives rise to multifunctional substances, which removes the necessity of addition of individual auxiliary substances and thus shortens the manufacture of tablets. The process of preparation of co-processed substances, which often proceeds by the method of spray-drying, is referred to as co-processing [6]. One of these substances is also the co-processed dry binder RetaLac, which contains 50 %  $\alpha$ -lactose monohydrate and 50 % hypromellose [7]. The aim of this paper was to study the compressibility of this substance and the corresponding physical mixtures,

which contained different types of Metolose SR. Another aim was to compare the rapidity of drug release from the tableting materials under study and thus to find which physical mixture most closely corresponds to the dissolution profile of tablets containing the substance RetaLac. A supplementary factor of influence was the addition of two types of lubricants, viz. magnesium stearate and sodium stearyl fumarate. Compressibility of tableting materials was evaluated by means of the energy profile of compression and evaluation of tensile strength of tablets.

### 1. MATERIALS AND METHODS

#### 1. Materials

RetaLac and spray-dried lactose Flowlac 100 were supplied by the firm Meggle Pharma (Germany), hypromellose (Metolose 90SH-100SR, Metolose 90SH-4000SR, Metolose 90SH-100000SR) by the firm Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. (Japan). Magnesium stearate was from the firm Acros Organics (USA) and sodium stearyl fumarate (Lubripharm SSF) from the firm SPI Pharma (France). Salicylic acid was from JQC (Huayin) Pharmaceutical Co., Ltd. (China).

#### 2. Preparation of tableting materials

For the first stage of the study, when the energy profile of compression and tensile strength of tablets were being evaluated, the following tableting materials were employed:

- RetaLac with 1 % magnesium stearate or sodium stearyl fumarate,
- Flowlac 100 + Metolose 90SH-100SR in the ratio 1:1 with 1 % magnesium stearate or sodium stearyl fumarate,
- Flowlac 100 + Metolose 90SH-4000SR in the ratio 1:1 with 1 % magnesium stearate or sodium stearyl fumarate,
- Flowlac 100 + Metolose 90SH-100000SR in the ratio 1:1 with 1 % magnesium stearate or sodium stearyl fumarate.

Mixing of substances took place in a mixing cube KB 15S (Erweka GmbH, Germany). RetaLac with lubricants was mixed for 2.5 min. Flowlac 100 with different types of Metolose was mixed for 5 min and subsequently a lubricant was added for 2.5 min. The rapidity of

mixing was 17 rpm. The amount of prepared tableting materials was 100 g.

For the second part of the study, when the dissolution of the active ingredient from tablets was evaluated, the identical tableting materials were prepared which in addition contained 25 % model active ingredient salicylic acid. RetaLac was mixed with salicylic acid for 5 min, a lubricant was subsequently added for 2.5 min. Salicylic acid was added to other tableting materials after mixing of Flowlac and Metolose for a period of mixing of 5 min and subsequently a lubricant was added for a period of 2.5 min. The rapidity of mixing was also 17 rpm. The amount of prepared tableting materials was 20 g.

### 3. Testing of powder flow

Flowability of tableting materials without the active ingredient was tested by means of the method of angle of repose following the European Pharmacopoeia 7 [8] on a Granulate Flow Tester GTB (Ertwika, Germany). A sample of 150 mL was poured from the hopper of a 25 mm hole diameter on an underlying plate, where a cone of the powder was formed. The laser beam then measured the size of the angle of repose. Measurements were performed three times for each tableting material.

### 4. Preparation of tablets and energy evaluation of compression process

Tablets were compressed using a material testing equipment T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell (Zwick GmbH&Co, Germany) by means of a special die with a lower and an upper punch. The rate of compaction was 40 mm/min, pre-load was 2 N, and the rate of pre-load 2 mm/s. The tablets were of cylindrical shape without facets, diameter of 13 mm, weight of  $0.5 \pm 0.0010$  g. The employed compression forces for tableting materials with RetaLac without the active ingredient were 10, 12, and 14 kN, for the mixtures of Flowlac 100 and Metolose without the active ingredient 6, 8, and 10 kN. In each compression force 10 tablets were compressed. The computer program testXpert V 9.01 simultaneously recorded the energy process of compression by means of the "force-displacement" record and numerically evaluated the energy balance of compression, i.e., the energy consumed for friction  $E_f$ , energy accumulated by the tablet after compression  $E_p$ , and the energy released during decompression  $E_d$ , total energy  $E_{tot}$ , which is the sum total of all energies, and plasticity [9] Tablets for dissolution from all tableting materials with salicylic acid were also compressed; the employed compression force for the mixture of RetaLac and magnesium stearate was 13 kN, for the mixture of RetaLac and sodium stearyl fumarate, 14 kN, and for all mixtures of Flowlac and Metoloses, 7 kN. These different compression forces were used in order that all tablets containing active ingredients may possess approximately the same tensile strength, in the range of 0.9-1 MPa. The number of tablets compressed for dissolution was 6.

### 5. Measurement of tensile strength of tablets

Tensile strength of tablets was measured in 10 tablets no sooner than 24 h after compression. Measurements were performed using a Schleuniger apparatus (Dr. Schleuniger Pharmatron AG, Switzerland), which measures the diameter and height of tablets with a precision of 0.01 mm and destruction force in N. Tensile strength of tablets was subsequently calculated according to the Equation 1 [10]:

$$P = 2F/(\pi \cdot d \cdot h) \quad \text{Eq. 1}$$

where P is tensile strength of tablets in MPa, F is destruction force in N, d is the diameter of tablets in mm, h is the height of tablets in mm.

### 6. Dissolution testing

The release of the active ingredient salicylic acid was tested always in 6 tablets from each tableting material and tablets were prepared

in such a way so all of them had tensile strength within the range of 0.9-1MPa. Dissolution testing was performed using the method of the rotating basket according to the European Pharmacopoeia 7 [11] on a dissolution unit Sotax AT 7 smart (Sotax AG Basel, Switzerland). The test was carried out in sink conditions. Dissolution medium was 900 mL purified water tempered to 37 °C. The rate of rotation of the basket was 100 rotations per minute and at one hour intervals samples in an amount of 3 mL were withdrawn, and subsequently this volume was replaced with a pure medium. The content of salicylic acid was determined spectrophotometrically at the wavelength of 270 nm by means of a spectrophotometer Specord 205 (Analytic Jena, Germany) and the program WinAspect. Absorbance was measured versus a blind sample, which was obtained by dissolution of tablets of the corresponding composition without salicylic acid. Measurements of the identical sample was repeated five times and subsequently averaged. The amount of released active ingredient was determined by means of calibration curve of salicylic acid.

### 7. Mathematical and statistical processing of results

The results of angles of repose of tableting materials, tensile strengths and dissolution of tablets were statistically processed by means of the computer programmes Excel and Qcexpert. The values of energies and plasticity were statistically processed by the computer programme testXpert V 9.01 directly during compaction. Elementary data analysis yielded the mean values with standard deviations. In the cases of unclear significance of differences in the values, unpaired t-test at a level of significance of 0.05 was employed. The first order kinetic model was used for conformity validation of the dissolution results [12]. Experimental data were mathematically processed and statistically evaluated by means of the computer programmes Graph Pad Prism 2.01 and Origin 9 Pro. Based on regression analysis of the dissolution data by the first order kinetic model (cumulative % drug released =  $100(1 - e^{-kt})$ ), the rate constant values of an active substance release from the tablets with standard deviations ( $k \pm SD$ ) and corresponding values of the release half-time ( $t_{1/2}$ ) were obtained. Regression coefficient  $R^2$  and absolute sum of squares  $\Sigma SC$  were used for comparison of the dissolution profiles.

## II. RESULTS AND DISCUSSION

The study aimed to evaluate the compressibility of the co-processed dry binder RetaLac using the energy profile of compression and tensile strength of tablets, and also to evaluate the rate of release of the model active ingredient salicylic acid from tablets. Another aim was to compare the identical parameters in physical mixtures of the spray-dried lactose (Flowlac 100) with three types of hypromellose (Metolose SH-100SR, 4000SR, 10000SR). As in RetaLac  $\alpha$ -lactose monohydrate and hypromellose are represented in the ratio 1:1, the physical mixtures had also this ratio of components. The manufacturer of RetaLac does not state the type of the hypromellose used, so we were interested to find the parameters of which physical mixture would most closely approach those of RetaLac. Another factor of influence was the addition of two types of the lubricant in a concentration of 1 %, magnesium stearate and sodium stearyl fumarate. Prior to the evaluation of the compression process and tablets, also flowability of the tableting materials without the active ingredient was compared.

### 1. Powder flow

The substance RetaLac is a spray-dried product, and this process of drying is known to improve the flowability of the material. This was the reason why the authors were interested in a comparison of flowability of the tableting materials with the substance RetaLac and the physical mixtures of spray-dried lactose with hypromellose. For its determination, we selected the method of the angle of repose because the physical mixtures were really poured worse and therefore it was not possible to use the flow rate through an orifice method. The

Table I - Values of angles of repose.

Tableting material	Ret + 1% st	Ret + 1% L	M1 + F + 1% st	M1 + F + 1% L	M2 + F + 1% st	M2 + F + 1% L	M3 + F + 1% st	M3 + F + 1% L
Angle of repose (°)	39.50 (s 0.82)	38.47 (s 0.76)	45.30 (s 2.02)	44.20 (s 2.33)	45.40 (s 0.26)	47.47 (s 1.15)	45.70 (s 2.35)	46.30 (s 2.89)

Table II - Values of energy profile of compression and plasticity.

Tableting material	CF /kN/	$E_{\text{tot}}/J/(s_{\text{comp}}/J)$	$E_f/J/(s_{\text{st}}/J)$	$E_d/J/(s_{\text{st}}/J)$	$E_p/J/(s_{\text{st}}/J)$	$PI\%/ (s_{\text{st}}\%/)$
Ret + 1% st	10	32.04 (1.47)	21.80 (1.44)	8.21 (0.08)	2.04 (0.02)	80.13 (0.25)
	12	37.71 (1.44)	25.53 (1.43)	9.40 (0.06)	2.78 (0.03)	77.14 (0.20)
	14	46.53 (1.05)	32.22 (1.15)	10.55 (0.16)	3.77 (0.26)	73.71 (1.07)
Ret + 1% L	10	29.95 (1.47)	19.84 (1.41)	8.10 (0.10)	2.01 (0.02)	80.12 (0.27)
	12	38.45 (1.39)	26.38 (1.37)	9.32 (0.08)	2.76 (0.02)	77.16 (0.18)
	14	48.27 (1.87)	34.30 (1.88)	10.34 (0.07)	3.64 (0.05)	73.96 (0.28)
M1 + F + 1% st	6	11.82 (0.29)	6.73 (0.29)	4.22 (0.02)	0.88 (0.02)	82.81 (0.25)
	8	16.60 (0.32)	9.86 (0.30)	5.37 (0.05)	1.37 (0.01)	79.68 (0.14)
	10	21.54 (0.35)	13.10 (0.34)	6.43 (0.05)	2.01 (0.02)	76.19 (0.21)
M1 + F + 1% L	6	11.77 (0.37)	6.70 (0.37)	4.21 (0.03)	0.87 (0.01)	82.91 (0.20)
	8	16.48 (0.28)	9.70 (0.30)	5.39 (0.04)	1.38 (0.02)	79.58 (0.20)
	10	21.54 (0.37)	13.07 (0.36)	6.46 (0.06)	2.01 (0.01)	76.28 (0.11)
M2 + F + 1% st	6	11.52 (0.24)	6.44 (0.26)	4.21 (0.03)	0.87 (0.02)	82.84 (0.28)
	8	16.73 (0.36)	9.98 (0.36)	5.36 (0.03)	1.39 (0.02)	79.46 (0.22)
	10	22.11 (0.45)	13.66 (0.46)	6.44 (0.05)	2.01 (0.02)	76.19 (0.20)
M2 + F + 1% L	6	10.73 (0.11)	5.69 (0.11)	4.20 (0.02)	0.84 (0.01)	83.32 (0.23)
	8	15.20 (0.15)	8.52 (0.12)	5.34 (0.04)	1.34 (0.01)	79.92 (0.13)
	10	19.83 (0.19)	11.47 (0.17)	6.38 (0.06)	1.97 (0.01)	76.39 (0.15)
M3 + F + 1% st	6	10.62 (0.07)	5.64 (0.07)	4.13 (0.02)	0.85 (0.00)	82.93 (0.08)
	8	15.43 (0.09)	8.76 (0.08)	5.31 (0.03)	1.37 (0.02)	79.50 (0.25)
	10	20.24 (0.14)	11.93 (0.12)	6.32 (0.06)	1.99 (0.01)	76.05 (0.18)
M3 + F + 1% L	6	10.93 (0.09)	5.90 (0.08)	4.18 (0.02)	0.85 (0.01)	83.08 (0.13)
	8	15.52 (0.16)	8.84 (0.15)	5.33 (0.03)	1.35 (0.00)	79.75 (0.11)
	10	20.31 (0.26)	11.96 (0.24)	6.37 (0.04)	1.98 (0.01)	76.26 (0.14)

measurements of the angle of repose confirmed a better flowability of the tableting materials with RetaLac, because the values of the angle of repose were lower. The results are shown in Table I.

## 2. Energy profile of compression

Energy profile of compression was evaluated in tableting materials without the active ingredient always in 10 tablets of each compression force. Compression forces were adjusted in such a way so tensile strength of tablets would oscillate within the optimum range of strength, which is 0.56-1.12 MPa [13]. It gave rise to a difference in the compression forces employed for RetaLac with lubricants and physical mixtures with lubricants, which were better compressible, so lower compression forces (6, 8, and 10 kN) were used for them. RetaLac was compressed by the compression forces of 10, 12, and 14 kN. The only identical compression force, for which it was possible to compare compressibility, thus was 10 kN. Energy profile of compression is based on the evaluation of the "force-displacement" record and the numerical evaluation of the individual types of energies, i.e., the energy for friction  $E_f$ , the energy accumulated by the tablet after compaction  $E_c$ , and the energy of decompression  $E_d$ . A component of energy evaluation is also the calculation of the total energy  $E_{\text{tot}}$  and plasticity [9]. Energy profile of compression is shown in Table II. A comparison of the total energy of tableting materials with RetaLac reveals not too significant differences in the use of a different lubricant. The values increase with compression force, in the compression force of 12 kN there is no statistically significant difference between the values, in the compression force of 10 kN there is a slightly higher value for the mixture with magnesium stearate, in the compression force of 14 kN, i.e., on the contrary, for sodium stearyl fumarate. This result is due to the values of energy for friction, because there are no

more significant differences between the values of energy accumulated by the tablet and the energy of decompression. On the other hand, plasticity decreases with compression force, because the number of pores in the compact is decreased [14] and the values do not differ within the range of the employed lubricants in RetaLac. The values of total energy of compression in physical mixtures of Flowlac 100 and Metoloses were highest in mixtures with Metolose 1005R with both lubricants and with Metolose 4000SR with magnesium stearate. This fact was again due to the values of the energy for friction, which was highest in these tableting materials. No more marked differences were observed between the values of the energy accumulated by the tablet and the energy of decompression. A comparison of the influence of lubricants revealed different values only in the case of Metolose 4000SR, where the total energy for friction and thus the total energy of compression was higher than in the mixture with sodium stearyl fumarate and this difference was increased with increasing compression force. As far as plasticity is concerned, it again decreased with compression force, and there was not a larger difference between the values of the individual tableting materials with Metoloses, only the mixture with Metolose 4000 with sodium stearyl fumarate showed slightly higher values. Figure 1 compares the values of the total energy of compression and plasticity for RetaLac and the physical mixtures at the compression force of 10 kN. The total energy of compression is higher for the tableting materials of RetaLac with lubricants, which is, above all, due to higher values of energy for friction, and then by energy accumulated by the tablet after compaction, and there are no more marked differences between the values of energy of decompression. RetaLac also shows greater plasticity than the physical mixtures of Flowlac 100 with Metoloses, which may be due to the method of preparation, which is spray-drying [7].

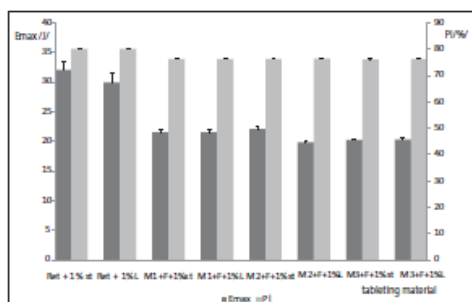


Figure 1 - Values of total energy of compression and plasticity at the compression force of 10 kN.

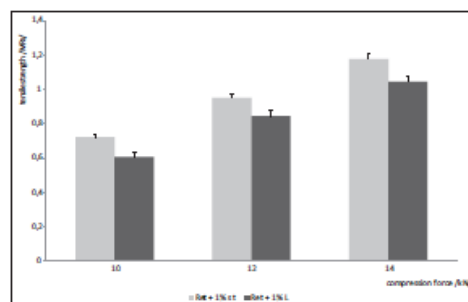


Figure 2 - Tensile strength of tablets in function of compression force: RetaLac with lubricants.

### 3. Tensile strength of tablets

Tensile strength of tablets was evaluated in dependence on compression force. Figure 2 shows the values for RetaLac with lubricants. The values increase with compression force and are higher in the case of the lubricant magnesium stearate. Theoretically a contrary influence of the lubricant was assumed, as the softening effect of magnesium stearate is known in plastically deformable tableting materials, which is usually higher than in other lubricants [15]. This fact was confirmed in physical mixtures, where with the exception of the mixture with Metolose 100SR the tablets with magnesium stearate were less strong (Figure 3). Tensile strength of tablets was increased with compression force and with increasing viscosity degree of Metolose. Figure 4 shows tensile strength of tablets from all tableting materials at 10 kN. With the same compression force, RetaLac shows more than twofold lower values of tensile strength of tablets, thus being worse compressible.

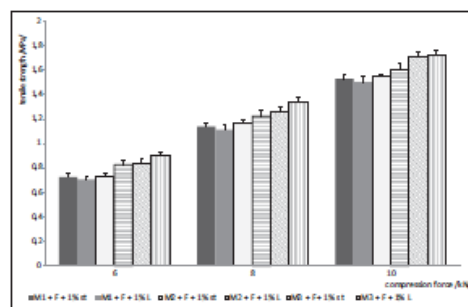


Figure 3 - Tensile strength of tablets in function of compression force: tableting materials with Flowlac 100 and Metolose SR.

### 4. Dissolution

The tests of rapidity of drug release from tablets used salicylic acid as the model active ingredient, which is poorly soluble in water and can be determined spectrophotometrically at 270 nm. Tablets for dissolution were compacted in such a way as to possess the approximately same tensile strength, 0.9-1 MPa. Tablets thus differed in the type of the lubricant and in physical mixtures in the type of the Metolose used. Dissolution test was performed till the time when all active ingredient was released or at the latest in 24 h. The results of dissolution which are presented in Figure 5 show deceleration of drug release by the action of increasing viscosity degree of the Metolose used, which corresponds with the theoretical assumption, i.e., the higher viscosity of Metolose used, the stronger gel and slower release of the active ingredient. The most rapid drug release thus took place in matrix tablets with the mixture of Flowlac 100 and Metolose 100SR, when the tablets with the lubricant sodium stearyl fumarate released all active ingredient in the 8<sup>th</sup> hour, and those with magnesium stearate in the 9<sup>th</sup> hour. Magnesium stearate is more hydrophobic and therefore it slightly decelerated drug release. The slowest dissolution was observed in the tablets containing Metolose 10000SR. Here the structure of the tablet was preserved also after the termination of dissolution test after 24 h, it was a dry core covered with a strong gel-like crust. In these tablets within the period of 24 h of testing, not all amount of salicylic acid was released, the amount of the released drug being ca 60 %. The difference in drug release due to the lubricant used was manifest in these tablets as late as after the 10<sup>th</sup> hour, when the drug began to be released more slowly from tablets with the more hydrophobic magnesium stearate. Tablets containing 4000SR possessed the nearest dissolution profile to those from the co-processed dry binder RetaLac. Tablets with RetaLac and magnesium stearate showed essentially the identical course of dissolution as the tablets

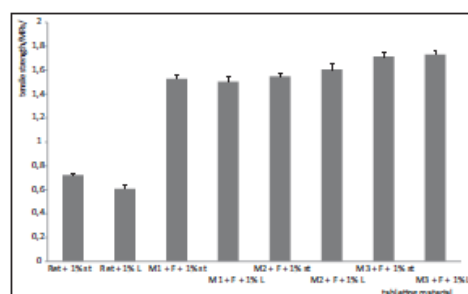


Figure 4 - Tensile strength of tablets at the compression force of 10 kN.

with the mixture of Flowlac 100 and Metolose 4000SR with the same lubricant. A very near dissolution profile showed the same tableting materials with the lubricant sodium stearyl fumarate. These tableting materials again showed more rapid release of the drug with a less hydrophobic lubricant. The agreement of dissolution profiles of tablets with the substance RetaLac with the physical mixture of Flowlac 100 and Metolose 4000 was mathematically evaluated and confirmed by the kinetic model of the first order [12]. The values of the rate constants of release of the active ingredient including the standard deviation ( $k \pm SD$ ), half-life of release ( $t^* = \ln 2/k$ ), correlation coefficients  $R^2$  and the corresponding absolute sums of the squares  $\sum SC$  are summed up in Table III. Figure 6 demonstrates that dissolution profiles of tablets from RetaLac and Flowlac 100 with Metolose 4000SR, both with the

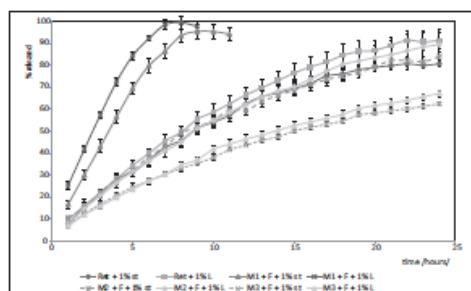


Figure 5 - Dissolution profiles of tablets.

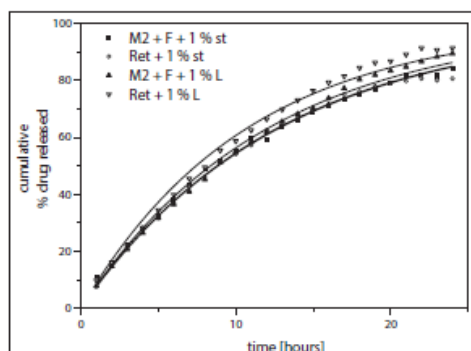


Figure 6 - First order plot of cumulative percent drug released vs. time.

Table III - Kinetic values obtained from regression analysis of the dissolution profiles by the first order kinetic model.

Tableting material	$(k \pm SD) \cdot 10^3$ (h <sup>-1</sup> )	t <sup>*</sup> (h)	R <sup>2</sup>	$\Sigma SC$ (h <sup>-2</sup> )
M2 + F + 1% L	82.74 ± 1.14	8.38	0.9930	10.12 × 10 <sup>-3</sup>
M2 + F + 1% st	78.87 ± 0.64	8.79	0.9969	3.60 × 10 <sup>-3</sup>
Ret + 1% L	93.19 ± 1.16	7.44	0.9920	12.61 × 10 <sup>-3</sup>
Ret + 1% st	78.20 ± 0.74	8.86	0.9960	4.80 × 10 <sup>-3</sup>

lubricant magnesium stearate, are identical, which is also confirmed by the results of regression analysis (Table III). High values of the regression coefficients R<sup>2</sup> and, on the other hand, low values of the sums of squares  $\Sigma SC$  give evidence of high closeness of interpolation.

In closing, it can be stated that the co-processed dry binder RetaLac, which contains  $\alpha$ -lactose monohydrate and hypromellose in the ratio 1:1, shows at the same compression force a higher total energy of compression and plasticity than the physical mixtures of Flowlac 100 and Metolose 100SR, 4000SR, and 10000SR in the same ratio. Tensile strength of tablets from RetaLac at the same compression force is markedly lower. Rapidity of drug release from tablets made from RetaLac is in accord with the rapidity of drug release from tablets with Metolose 4000. An indisputable advantage of RetaLac is its multifunctionality, because it includes a dry binder together with an auxiliary substance prolonging the release of the active ingredient.

## REFERENCES

- Kamel S., Ali N., Jahangir K., Shah S. M., El-Gendy A. A. - Pharmaceutical significance of cellulose: A review. - eXPRESS Polymer Letters, 2, 758-778, 2008.
- Huang Y.-B., Tsai Z.-H., Lee S.-H., Chang J.-S., Wu P.-Ch. - Optimization of pH-independent release of nicardipine hydrochloride extended-release matrix tablets using response surface methodology. - Int. J. Pharm., 289, 87-95, 2005.
- Colombo P., Santi P., Siepmann J., Colombo G., Sonvico F., Rossi A., Strusi O. L. - Swellable and rigid matrices: controlled release matrices with cellulose ethers. - In: L.L. Augsburger, S.W. Hoag (Eds.), Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 2, 3<sup>rd</sup> ed., Informa Healthcare USA, 2008, p.433-468.
- www.harke.com/fileadmin/images/chemicals/ShinEtsu\_MetoloseSR.pdf
- www.metolose.jp/e/pharmaceutical/metolose.shtml
- Gupta P., Nachaegari S. K., Bansal A. K. - Improved excipient functionality by coprocessing. - In: A. Katdare, M.V. Chaubal (Eds.), Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology, and Drug Delivery Systems, Informa Healthcare USA, 2006, p. 109-126.
- www.meggle-pharma.com/images/stories/pdf/pi\_retalac\_en.pdf
- European Pharmacopoeia, 7<sup>th</sup> ed., Vol. 1, Council of Europe, Strasbourg 2010, p. 308-311.
- Ragnarsson G. - Force-displacement and network measurements. - In: G. Alderborn, C. Nyström (Eds.), Pharmaceutical Powder Compaction Technology, Marcel Dekker Inc., New York, 1996, p. 77-96.
- Fell J.T., Newton J.M. - Determination of tablet strength by diametral-compression test. - J.Pharm. Sci., 59, 688-691, 1970.
- European Pharmacopoeia, 7<sup>th</sup> ed., Vol. 1, Council of Europe, Strasbourg 2010, p. 256-263.
- Costa P., Sousa Lobo J.M. - Modeling and comparison of dissolution profiles. - Eur. J. Pharm. Sci., 13, 123-133, 2001.
- Belousov V.A. - K voprosu o vybore optimalnykh davlenii pressovaniya pri tableirovani lekarstvennykh poroshkov. - Khim. Farm. Zh., 10, 105-111, 1976.
- Picker-Freyer K.M. - Tablet production systems. - In: S.G. Gad (Ed.), Pharmaceutical Manufacturing Handbook Production and Processes, John Wiley and Sons, Inc., New Jersey, 2008, p. 1053-1098.
- Bolhuis G.K., Hölzer A.W. - Lubrication issues in direct compaction. - In: M. Çelik (Ed.), Pharmaceutical Powder Compaction Technology, 2<sup>nd</sup> ed., Informa Healthcare, New York, 2011, p. 205.

## ABBREVIATIONS

Ret: RetaLac. st: magnesium stearate. L: Lubripharm. M1: Metolose 100SR. M2: Metolose 4000SR. M3: Metolose 10000SR. F: Flowlac 100. CF: compression force. E<sub>max</sub>: total energy. E1: energy of friction. E2: energy accumulated by the tablet. E3: energy of decompression. Pl: plasticity. s: standard deviation.

## ACKNOWLEDGMENT

The study was supported by the firms Meggle - Pharma, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. and SPI Pharma which supplied the samples of the excipients tested.

## MANUSCRIPT

Received 5 August 2013, accepted for publication 3 October 2013.

8.3.

Svačinová, P.; Řehula, M.; Ondrejček, P.; Rabišková M., Porovnání dvou metod charakterizujících proces lisování tablet. *Chemické Listy* **2014**, 108 (6), 624-629. ISSN 1213-7103

IF = 0,272



## POROVNÁNÍ DVOU METOD CHARAKTERIZUJÍCÍCH PROCES LISOVÁNÍ TABLET

PETRA SVAČINOVÁ, MILAN ŘEHULA, PAVEL  
ONDREJČEK a MILOSLAVA RABIŠKOVÁ

*Katedra farmaceutické technologie, Univerzita Karlova  
v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Heyrov-  
ského 1203, 500 05 Hradec Králové  
milan.rehula@faf.cuni.cz*

Došlo 20.9.13, přepracováno 24.3.14, přijato 27.3.14.  
Rukopis byl zařazen k tisku v rámci placené služby  
urychleného publikování.

**Klíčová slova:** záznam síla-dráha, test stresové relaxace,  
přímé lisování tablet, hydrogenfosforečnan vápenatý di-  
hydrát, laktosa, mikrokrytalická celulóza

### Úvod

Tablety vznikají lisováním částic nebo shluků částic v tabletovacím lisu. Při tomto procesu se působí na částice lisovací silou. Jednou z cest k rozkrytí průběhu lisovacího procesu je proto studium energií, uplatňujících se při vzniku tablet.

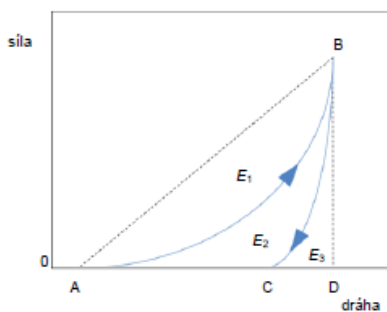
Vlastní lisování tablet je složitý proces, probíhající ve dvou fázích, ve fázi komprese a fázi relaxace. Komprese zahrnuje předlisování, elastickou deformaci a plastickou deformaci. Při předlisování se z lisovaného materiálu vytlačuje vzduch z interpartikulárních pórů a povrchy částic se dostávají do přímého kontaktu. Při elastické deformaci se vytlačuje vzduch z intrapartikulárních pórů a povrchy částic se do sebe reverzibilně vtačují. Při snížení lisovací síly částice nabývají původní objem i tvar. Během plastické deformace dochází k fragmentaci částic a tvorbě vazeb mezi molekulami nebo částicemi. Tato deformace zodpovídá za výsledné fyzikální vlastnosti lisovaných tablet. Jedná se o nevratný proces. Z hlediska použité energie je nejnáročnější fází plastické deformace. Druhá fáze lisovacího procesu vyjadřuje relaxaci tablety po ukončení působení lisovací síly. V této fázi dochází k nárůstu objemu tablety, eliminaci vytvořených vazeb a snižování pevnosti tablety.

Při hodnocení lisovacího procesu pomocí energií se používá několik metod. Univerzální metoda vychází ze záznamu síla-dráha a hodnotí dvě fáze lisovacího procesu, kompresi a relaxaci tablety. Při metodě stresové relaxace se hodnotí pouze mezifáze mezi kompresí a relaxací tablet. U všech uvedených metod se hodnotí elastické a plastické vlastnosti tabletovin a tablet. Získané parametry mají u jednotlivých metod rozdílný význam.

Starší metodou pro hodnocení lisovacího procesu je výpočet energií ze záznamu síla-dráha<sup>1</sup>. Při této metodě se tabletovina lisuje v matici pomocí lisovacích trnů do dosažení předem určené lisovací síly. Po dosažení dané lisovací síly se okamžitě horní lisovací trn odlehčí a lisovací síla klesá na nulovou hodnotu. Tento proces je možno vyjádřit jako vztah lisovací síly a dráhy lisovacího trnu (obr. 1). Vzestupná větev AB vyjadřuje kompresi tabletovin, sestupná větev BC relaxaci tablety. Dále se bod B spojí pomocí přímek s body A a D. Získají se tři plochy  $E_1$ ,  $E_2$ ,  $E_3$ . Tyto plochy vyjadřují energie v J.

Energií předlisování, spotřebované na tření mezi částicemi navzájem a mezi částicemi a stěnami matrice<sup>2</sup> odpovídá parametr  $E_1$ . Energií spotřebovanou lisovaným materiálem ve fázi komprese, tj. energii fáze elastické a plastické deformace, vyjadřuje parametr  $E_{lit}$ , který je součtem energií  $E_2$  a  $E_3$ . Energie  $E_2$  je energie akumulovaná v tabletě po skončení lisovacího procesu. Také se označuje jako plastická energie. Energie  $E_3$  vyjadřuje energii uvolněnou z tablety po skončení lisovacího procesu. Označuje se jako elastická energie. Součet energií  $E_1$ ,  $E_2$ ,  $E_3$  je  $E_{max}$  a vyjadřuje celkovou energii, která se spotřebovává během celého lisovacího cyklu. Ze základních energií  $E_1$ ,  $E_2$ ,  $E_3$  se odvozují další pro praxi velmi důležité parametry, jako faktor plasticity FP a faktor elasticity FE.

Faktor plasticity, jednotlivé energie a celkový profil záznamu síla-dráha jsou využívány především ke sledování vlastností jednotlivých lisovaných látek, jejich směsí a ke vzájemnému porovnávání chování látek během procesu lisování. Při studiu lisovacího procesu u plniv pro přímé lisování bylo podle profilu a energií záznamu síla-dráha zjištěno, že mikrokrytalická celulóza Avicel PH 102 je ve směsi schopna zlepšovat lisovatelnost ostatních plniv<sup>3</sup>. Z faktoru plasticity nebo elasticity můžeme usuzovat na schopnost deformace jednotlivých materiálů v závislosti na lisovacím tlaku<sup>4</sup>. Záznam síla-dráha lze také využít pro studium vlivu kluzných látek na proces lisování, na jednotlivé energie a na vlastnosti lisovaného materiálu<sup>5</sup>.



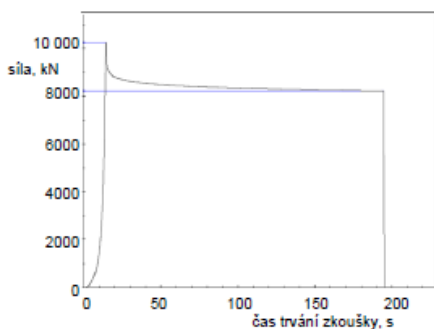
Obr. 1. Schéma záznamu síla-dráha

Při metodě stresové relaxace se tabletovina lisuje do dosažení požadované lisovací síly, poté se po určité době udržuje postavení tmů konstantní a měří se pokles lisovací síly<sup>6</sup> (obr. 2). Ze získané křivky závislosti lisovací síly na čase se vypočte parametr elasticity  $A$  a parametr plasticity  $P$ .

Test stresové relaxace je využíván v různých oblastech. V potravinářství byla tato metoda použita pro posouzení viskoelastických vlastností různých kultivarů brambor<sup>7</sup> nebo pro zjišťování viskoelastického chování potravin s různou strukturou a složením (sýr, maso, chléb)<sup>8</sup>. V oblasti zpracování kovů se využívá ke sledování mechanických vlastností materiálu, mikrostrukturálního mechanismu zvyšování kujnosti nebo sledování deformace materiálu při změně teploty<sup>9,10</sup>. Ve farmácii je test stresové relaxace využíván k charakterizaci viskoelastických vlastností různých létek nebo jejich směsí. Lze sledovat i působení různých faktorů ovlivňujících lisovací proces, jako je typ a množství použité kluzné látky, vlhkost nebo velikost částic lisovaného materiálu<sup>11–13</sup>.

Pro popis testu stresové relaxace byla nejdříve využita dvojeponenciální rovnice. Tuto rovnici ve své práci využil Laylin<sup>14</sup>, který se zabýval viskoelastickými vlastnostmi proteinů. Později byla popsána trojeponenciální rovnice, která nám dává přesnější popis dějů probíhajících během testu. Tato trojeponenciální rovnice byla použita např. v práci zabývající se viskoelasticitou plniv pro přímé lisování<sup>15</sup>.

Pro hodnocení energetické bilance lisovacího procesu byla vybrána tři modelová a po stránce chemické struktury a lisovatelnosti odlišná plniva pro přímé lisování tablet. Mikrokrystalická celulóza je organická látka s dobrou lisovatelností, naproti tomu organická pomocná látka laktosa a anorganická pomocná látka hydrogenfosforečnan vápenatý se vyznačují horšími lisovacími vlastnostmi. Lisování těchto pomocných látek bylo hodnoceno metodou využívající záznam síla-dráha a testem stresové relaxace. Získané parametry energií lisování uvedenými odlišnými metodami jsou navzájem porovnávány a hodnoceny



Obr. 2. Schéma záznamu stanovení stresové relaxace

z hlediska struktury testovaných pomocných látek. Toto porovnání metod a nový způsob interpretace získaných parametrů nám podává detailnější popis lisovacího procesu.

## Experimentální část

### Použité látky

V práci byla studována plniva mikrokrystalická celulóza Avicel PH 200 (MCC) od firmy FMC Europe N.V., Belgie, laktosa Lactochem Fine Crystals od firmy DFE Pharma, SRN a dihydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát Emcompress od firmy JRS Group, Velká Británie. V názvech surovin se uplatňují zásady českého lékopisného názvosloví.

### Charakterizace částic plniv

Objemy plniv pro výpočet Carova indexu<sup>16</sup> a Hausnerova indexu<sup>17</sup> byly změněny na přístroji SVM 102 (Erweka GmbH, Hausenstamm, SRN).

### Příprava tablet

Tablety pro hodnocení parametrů záznamu síla-dráha a testu stresové relaxace byly lisovány v lisovacím přípravku (Adamus HT, Machine Factory Group, Szczecin, Polsko) v zařízení pro testování pevnosti materiálu v tlaku a tahu T1-FRO 50 (Zwick GmbH, Ulm, SRN). Matrice lisovacího zařízení měla průměr 13 mm, navážky plniv měly hmotnost 500 mg s přesností  $\pm 0,5$  mg. Tablety byly lisovány při nastavení přístroje: vzdálenost čelisti 117 mm, rychlost horního tmů 2 mm s<sup>-1</sup>, předzatižení 2 N, při lisovací síle 10 kN. Pro stanovení testu stresové relaxace byly tablety lisovány s prodlevou 180 sekund. Z každého plniva bylo vylisováno a hodnoceno 20 tablet pro záznam síla-dráha a 20 tablet pro test stresové relaxace.

### Výpočet faktoru plasticity a parametrů testu stresové relaxace

Pro výpočet faktoru plasticity ze záznamu síla-dráha byla použita rovnice<sup>18</sup>.

$$FP = \frac{E_2}{E_1 + E_2} \cdot 100 \quad (1)$$

kde FP je faktor plasticity (%),  $E_2$  je energie akumulovaná v tabletě po skončení lisovacího procesu ( $J$ ) a  $E_1$  je energie uvolněná z tablet po skončení lisovacího procesu ( $J$ ).

Pro výpočet parametrů testu stresové relaxace byla použita rovnice<sup>19</sup>:

$$LT = A_1 \cdot e^{-\frac{t}{\tau_1}} + A_2 \cdot e^{-\frac{t}{\tau_2}} + A_3 \cdot e^{-\frac{t}{\tau_3}} + A_0 \quad (2)$$

kde LT je lisovací tlak (MPa) v daném okamžiku v čase  $t$

( $\sigma$ ),  $A_{1-3}$  jsou parametry elasticity (MPa),  $A_0$  je tlak, který v materiálu zůstane po prodlevě (MPa),  $T_{1-3}$  jsou relaxační konstanty udávající rychlost a střímost děje ( $\sigma$ ).

Pro výpočet plasticity byla použita rovnice<sup>7</sup>:

$$P_i = A_i \cdot T_i \quad (3)$$

kde  $P_i$  je plasticita (MPa s),  $A_i$  je parametr elasticity pro daný děj (MPa),  $T_i$  je relaxační konstanta pro daný děj ( $\sigma$ ).

#### Statistika

Základní data popisující záznam síla-dráha a test stresové relaxace byla získána použitím softwaru zařízení pro testování pevnosti materiálu v tlaku a tahu T1-FRO 50 TestXpert v9.01 (Zwick GmbH, Ulm, SRN). Pro výpočet parametrů testu stresové relaxace byl použit program OriginPro 7.5 (Originlab Corporation, Northampton, MA, USA). Všechna data byla dále statisticky zpracována v programu QC Expert 3.3 (TriloByte Statistical Software, Pardubice, ČR). Pro vyhodnocení vlivu typu plniva na parametr elasticity  $A_{1-3}$  a parametr plasticity  $P_{1-3}$  byl použit vícefaktorový test ANOVA ( $P = 0,05$ ) a výsledky byly zpracovány do krabicových grafů.

#### Výsledky a diskuse

Cílem práce bylo porovnání dvou metod, které charakterizují proces formování tablet pomocí energetických parametrů, interpretovat jejich význam a pomocí těchto parametrů osvětlit průběh lisovacího procesu u modelových pomocných látek.

Na průběh lisování tablet mají vliv tokové vlastnosti lisovaných materiálů. Tokové vlastnosti se hodnotí dvěma

indexy uvedenými v Českém lékopise 2009 (cit.<sup>20</sup>).

Získané hodnoty Hausnerova indexu se pohybovaly v rozmezí od 1,17 do 1,22, hodnoty Carova indexu byly v rozmezí od 14,50 do 17,92. Tokové vlastnosti testovaných látek jsou podle lékopisných kritérií dobré nebo přiměřené. Tyto parametry mají komplexní význam pro sypnost a objemové změny tabletoviny, ke kterým dochází v průběhu lisovacího procesu.

Energetické parametry se hodnotily metodou vycházející ze záznamu síla-dráha bez prodlevy nebo s prodlevou 180 s. Druhou použitou metodou byla metoda stresové relaxace s novou interpretací parametrů, vycházející z teorie vzájemného působení částic.

Výsledky ze záznamu síla – dráha jsou uvedeny v tab. I a II.

Parametr  $E_1$  vyjadřuje energii, která se spotřebuje během fáze předlisování na tlení částic a na vytlačování vzduchu z interpartikulárních pórů. Jeho velikost závisí zřejmě na charakteru povrchu částic. Nejvyšších hodnot na úrovni 20 J bylo dosaženo u polymerní mikrokrytalické celulosy. Povrch částic této látky je zdrcněn jehličkami mikrokrytalické celulosy, ze kterých se uvedené plnivo vyrábí. Poloviční energie byla spotřebována u hydrogenfosforečnanu vápenatého. Nižší hodnoty energie jsou u tohoto plniva způsobeny zvrásněným povrchem s prohlubněmi. Nejnižší hodnotu energie  $E_1$  na úrovni 7 J byla zjištěna u laktosy. Tato pomocná látka má tvarově pravidelné částice s hladkým povrchem. Proto také u této látky v první fázi lisovacího procesu bylo nejnižší tření mezi částicemi.

Parametr  $E_2$  charakterizuje energii akumulovanou lisovanou tabletou po relaxaci tablety, tj. po skončení lisovacího procesu. Označuje se také jako plastická energie. Tento parametr zahrnuje energii fáze elastické a plastické deformace. Nejvyšší hodnotu daného parametru na úrovni

Tabulka I  
Hodnoty energií ze záznamu síla-dráha bez prodlevy

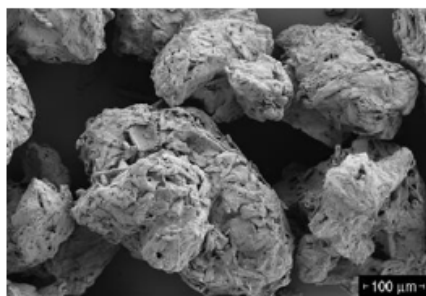
Plnivo *	$E_1$ [J]	$E_2$ [J]	$E_3$ [J]	FP [%]
MCC	20,74±0,46	9,95±0,05	2,01±0,04	83,15±0,31
LAC	7,13±0,43	3,83±0,04	1,88±0,06	67,06±0,62
HPCa	10,13±0,69	3,19±0,04	1,84±0,03	63,38±0,41

\*MCC – mikrokrytalická celuloza, LAC – laktosa, HPCa – hydrogenfosforečnan vápenatý

Tabulka II  
Hodnoty energií ze záznamu síla-dráha s prodlevou

Plnivo *	$E_{1P}$ [J]	$E_{2P}$ [J]	$E_{3P}$ [J]	FP <sub>P</sub> [%]
MCC	23,48±0,64	9,90±0,08	1,29±0,03	88,48±0,24
LAC	7,75±0,36	4,06±0,05	1,58±0,05	71,95±0,75
HPCa	10,75±0,54	3,26±0,03	1,79±0,04	64,45±0,55

\*MCC – mikrokrytalická celuloza, LAC – laktosa, HPCa – hydrogenfosforečnan vápenatý



Obr. 3. SEM: Avicel PH-200, FMC Biopolymer. Zvětšení 200×; napětí 3 kV, cit.<sup>21</sup>

téměř 10 J má mikrokrytalická celuloza. Hlavní podíl na této hodnotě tvoří energie potřebná na eliminaci intraparticulárních porů v částicích (obr. 3)<sup>21</sup>. Naproti tomu u laktosy a hydrogenfosforečnanu vápenatého se spotřebuje oproti mikrokrytalické celuloze pouze asi třetina energie. Ta se spotřebuje hlavně na fragmentaci částic<sup>22,23</sup>. Rovněž u tablet lisovaných s prodlevou byly zjištěny vyšší hodnoty parametru  $E_{3P}$ .

Třetím základním parametrem je  $E_3$ . Charakterizuje energii, která se uvolní z tablety ve fázi její relaxace. Hodnoty této energie jsou velmi nízké a pohybují se v rozmezí od 2,01 do 1,84 J, klesají v pořadí mikrokrytalická celuloza, laktosa, hydrogenfosforečnan vápenatý. Překvapivý výsledek byl zjištěn u parametru  $E_{3P}$  u tablet, lisovaných s prodlevou 180 s. Oproti předchozímu stavu se hodnoty parametru ve výše uvedeném pořadí plniv zvyšují. Co může být příčinou daného zjištění? Obecně platí, že se zvyšováním parametru  $E_2$  se zvyšuje plasticita, zvyšuje se počet vazeb a současně se snižuje elasticita materiálu, snižuje se parametr  $E_3$ . V daném případě se během prodlevy u mikrokrytalické celulozy a laktosy oproti hydrogenfosforečnanu vápenatému zvyšoval počet vazeb, tablety byly více plastické a tím méně elastické ve fázi relaxace. U obou plniv se tvoří především vodíkové vazby oproti hydrogenfosforečnanu vápenatému, u kterého se tvoří pouze velmi slabé Van der Waalovy vazby<sup>24</sup>.

Použití energií  $E_1$ ,  $E_2$  a  $E_3$  má jednu zásadní nevýhodu. Většinou se hodnotí materiály lisované při jedné lisovací síle. Při této síle se však jednotlivé materiály nacházejí v různé fázi lisovacího procesu. Za daného stavu je proto vhodnější použít poměrovou hodnotu, jako je faktor plasticity FP nebo faktor elasticity FE. V daném případě součet obou energií má hodnotu 100 % (obr. 4). Z praktického hlediska je výhodnější, když je u testované látky faktor plasticity FP větší a faktor elasticity FE menší. Z dodané energie se tak pro formulaci tablety využije více energie. Jak vyplývá z tab. I, faktor plasticity u sledovaných plniv klesá v pořadí mikrokrytalická celuloza, laktosa a hydrogenfosforečnan vápenatý. V případě tablet lisovaných

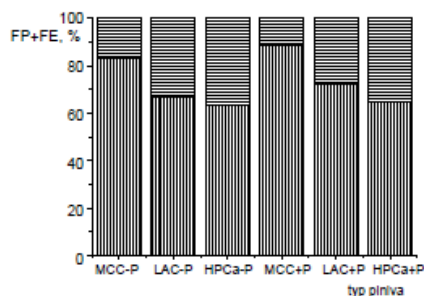
s prodlevou v důsledku vyšší akumulace lisovací energie je plasticita u všech vzorků vyšší.

Oproti metodě, založené na hodnocení záznamu silovádráha, je test stresové relaxace jemnější metodou a důsledněji podchycuje změny při lisovacím procesu. Zachycuje změny, ke kterým dochází po ukončení fáze komprese v podmínkách, ve kterých je výška tablety konstantní a po stanovenou dobu dochází v tabletě ke vzrůstu plastické energie na úkor energie elastické. U předešlé metody se hodnotily stavy před a po prodlevě, při této metodě se hodnotí průběh prodlevy. V počátku prodlevy se v lisovaném materiálu nacházejí částice ještě nedeformované, částice ve stavu elastické deformace a částice ve stavu plastické deformace. Na své okolí mohou působit pouze částice ve fázi elastické deformace. Z původní křivky úbytku lisovací síly na čase se pomocí rovnice (2) získají tři křivky, které charakterizují tři souběžné probíhající děje. Význam a pořadí jednotlivých členů této rovnice vychází z velikosti parametru  $1/T$ . Výsledky jsou uvedeny v tab. III.

První děj vyjadřuje interakci mezi částicemi elasticky deformovanými a nedeformovanými a je charakterizován parametry  $A_1$  a  $P_1$ . Elasticky deformované částice uvolňují relativně hodně energie, dopad na vzrůst plasticity je ale velmi malý. Elasticita o velikosti 1 MPa odpovídá průměrné plasticitě o velikosti  $0,39 \pm 0,06$  MPa s.

Druhý děj charakterizuje interakci mezi elasticky deformovanými částicemi a plasticky deformovanými částicemi a vyjadřuje se parametry  $A_2$  a  $P_2$ . U tohoto děje je odpovídající plasticita vyšší, než u prvního děje. Plasticita odpovídající 1 MPa elasticity je  $4,92 \pm 1,62$  MPa s.

Poslední děj představuje interakci mezi elasticky deformovanými částicemi navzájem a je charakterizován parametry  $A_3$  a  $P_3$ . Vzniklá plasticita má proto nejvyšší hodnotu. Elasticita o velikosti 1 MPa odpovídá  $69,81 \pm 9,42$  MPa s plasticity. Tento děj je nejdůležitější z hlediska formování tablety.



Obr. 4. Faktor plasticity FP a faktor elasticity FE u plniv; MCC – mikrokrytalická celuloza, LAC – laktosa, HPCa – hydrogenfosforečnan vápenatý, -P – plnivo bez prodlevy, +P – plnivo s prodlevou; ■ FE, ▨ FP

Tabulka III  
Hodnoty parametrů elasticity a plasticity z testu stresové relaxace

Plnivo *	$A_1$ [MPa]	$P_1$ [MPa s]	$A_2$ [MPa]	$P_2$ [MPa s]	$A_3$ [MPa]	$P_3$ [MPa s]
MCC	6,68±0,56	2,44±0,24	4,06±0,08	16,77±0,46	4,14±0,10	266,21±7,34
LAC	3,42±0,36	1,18±0,18	2,21±0,19	9,10±0,99	1,82±0,14	117,72±11,24
HPCa	0,85±0,03	0,29±0,01	0,61±0,03	4,16±0,42	0,76±0,06	61,33±8,57

\*MCC – mikrokrytalická celuloza, LAC – laktosa, HPCa – hydrogenufosforečnan vápenatý

Mezi parametry elasticity  $A$  a parametry plasticity  $P$  existuje lineární vztah. S růstem elasticity lineárně vzrůstá v lisovaném materiálu i plasticita. Pro tři děje testu stresové relaxace byly zjištěny tyto vztahy:

$P_1 = 0,351A_1 + 0,131$  (MPa s) při korelačním koeficientu  $r = 0,9820$ ,

$P_2 = 3,667A_2 + 1,403$  (MPa s) při korelačním koeficientu  $r = 0,9911$ ,

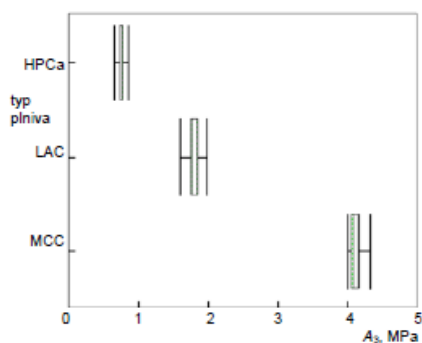
$P_3 = 61,150A_3 + 11,286$  (MPa s) při korelačním koeficientu  $r = 0,9991$ .

Pro vlastní hodnocení plasticity je nejdůležitější třetí děj s nejvyšší tvorbou vazeb mezi částicemi lisovaného materiálu (obr. 5 a 6). Nejnižší hodnoty parametru elasticity i plasticity ve třetím ději má hydrogenufosforečnan vápenatý. Toto plnivo má nízké elastické vlastnosti, částice při stlačování velmi ochotně fragmentují, rozpadají se na menší částice. S ohledem na nízkou elasticitu ve fázi časové prodlevy se po skončení komprese vytváří i velmi nízká plasticita, která vede ke tvorbě velmi slabých vazeb<sup>24</sup>. Vyšší plasticitu měla laktosa. U tohoto plniva rovněž probíhá fragmentace částic, elasticita má ale ve srovnání s hydrogenufosforečnanem vápenatým vyšší hodnotu, a proto má tato látka i vyšší plasticitu. Částice laktosy spojují zřejmě silnější vazby. Nejvyšší plasticitu, vycházející

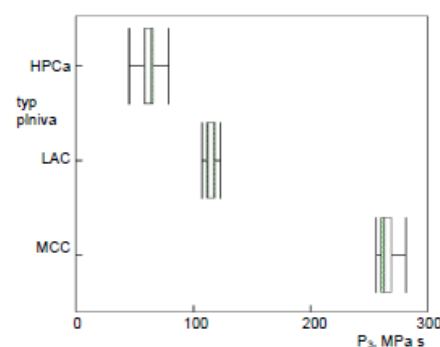
z polymerní podstaty plniva, vykazovala mikrokrytalická celuloza. Po požadovaném přiblížení makromolekulárních řetězců se ochotně vytvářejí silnější vodíkové vazby. Rovněž dochází k zahákování řetězců testované polymerní látky<sup>25</sup>.

Základním cílem této práce bylo porovnat obě metody z hlediska vlivu struktury testovaných plniv na hodnoty plastické energie. Základem pro porovnání jsou výsledky testu stresové relaxace, především třetí proces, charakterizovaný parametrem plasticity  $P_3$ . Dalším porovnávaným parametrem byl faktor plasticity  $FP_p$ , získaný ze záznamu síla-dráha po prodlevě 180 s. Mezi oběma parametry byl zjištěn lineární vztah (obr. 7). Za použitých podmínek měření předpokládáme platnost tohoto vztahu, který je možno vyjádřit rovnicí:  $P_3 = 0,116FP_p + 57,732$  (MPa s) při korelačním koeficientu  $r = 0,9992$ .

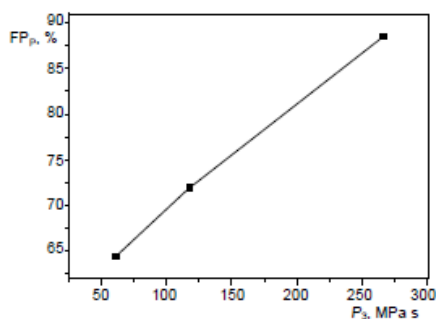
Metoda záznamu síla-dráha a metoda testu stresové relaxace jsou založeny na jiných principech a jsou využívány ve farmaceutické, potravinářské i technické praxi ke sledování různých vlastností materiálů. S využitím tří, po chemické stránce odlišných, modelových plniv jsem získal výsledky, ze kterých vyplývá, že obě metody jsou srovnatelné.



Obr. 5. Vztah mezi typem plniva a parametrem elasticity  $A_3$ ; MCC – mikrokrytalická celuloza, LAC – laktosa, HPCa – hydrogenufosforečnan vápenatý



Obr. 6. Vztah mezi typem plniva a parametrem plasticity  $P_3$ ; MCC – mikrokrytalická celuloza, LAC – laktosa, HPCa – hydrogenufosforečnan vápenatý



Obr. 7. Korelace mezi faktorem plasticity  $FP_p$  a parametrem plasticity  $P_s$

#### Seznam použitých zkratk

$A_i$	parametry elasticity
$A_0$	tlak, který zůstane v materiálu po prodlevě
$E_i$	energetické parametry záznamu síla-dráha bez prodlevy
$E_{iP}$	energetické parametry záznamu síla-dráha s prodlevou
$E_{iH}$	energie spotřebovaná ve fázi komprese ze záznamu síla-dráha
$E_{max}$	celková energie lisovacího cyklu ze záznamu síla-dráha
FE	faktor elasticity
FP	faktor plasticity ze záznamu síla-dráha bez prodlevy
$FP_p$	faktor plasticity ze záznamu síla-dráha s prodlevou
HPCa	hydrogenfosforečnan vápenatý
LAC	laktosa
LT	lisovací tlak
MCC	mikrokryсталická celulóza
$P_i$	plasticita
$T_i$	relaxační konstanty

#### LITERATURA

- De Blaeij J. C., Polderman J.: *Pharm. Weekbl.* 106, 57 (1971).
- Vachon M. G., Chulia D.: *Int. J. Pharm.* 177, 183 (1999).
- Kása P., Bajdik J., Zsigmond Z., Pintye-Hódi K.: *Chem. Eng. Process.* 48, 859 (2009).
- Antikainen O., Yliruusi J.: *Int. J. Pharm.* 252, 253 (2003).

- Velasco V., Munioz-Ruiz A., Monedero C., Jiménez-Castellanos R.: *J. Pharm.* 152, 111 (1997).
- Rees J. E., Tsardaka K. D.: *Int. J. Pharm.* 92, 137 (1993).
- Lovedeep K., Narpinder S., Navdeep S. S., Hardeep S. G.: *Food Chem.* 79, 177 (2002).
- Del Nobile M. A., Chillo S., Mentana A., Baiano A.: *J. Food Eng.* 78, 978 (2007).
- Harharan K., Majidi O., Kim C., Lee M. G., Barlat F.: *Mater. Des.* 52, 284 (2013).
- Sinha N. K.: *Scr. Mater.* 48, 731 (2003).
- Ebba F., Piccerelle P., Prinderre P., Opota D., Joseph Joachim J.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 52, 211 (2001).
- Peleg M., Moreyra R.: *Powder Technol.* 23, 277 (1979).
- Eriksson M., Alderborn G.: *Int. J. Pharm.* 113, 199 (1995).
- Laylin K.J.: *J. Colloid Interface Sci.* 28, 260 (1968).
- Adámek R., Řehula M., Rysl T.: *Chem. Listy* 105, 691 (2011).
- Carr R. L.: *Chem. Eng.* 72, 163 (1965).
- Hausner H. H.: *Int. J. Powder Metall.* 3, 7 (1967).
- Stamm A., Mathis C.: *Acta Pharm. Technol.* 22, 7 (1976).
- Řehula M., Adámek R., Špaček V.: *Powder Technol.* 217, 510 (2012).
- Český lékopis 2009*, Grada Publishing, a.s., Praha 2009.
- Rowe R. C., Sheskey P. J., Cook W. G., Fenton M. E. (ed.): *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 7. vyd. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, London 2012.
- Busignies V., Tchoreloff P., Leclerc B., Besnard M., Couaraze G.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 58, 569 (2004).
- Kachrimanis K., Malamataris S.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 21, 197 (2004).
- Çelik M.: *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, 2. vyd. Infoma Healthcare, London 2011.
- Guo Y., Wu P.: *Carbohydr. Polym.* 74, 509 (2008).

P. Svačinová, M. Řehula, P. Ondřejek, and M. Rabišková (Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Charles University, Hradec Králové): Comparison of Two Methods Characterizing the Tablet Pressing Process

The present study evaluates the compression process of tablets containing microcrystalline cellulose, lactose or calcium hydrogenphosphate dihydrate. The evaluation used the force-displacement record and stress relaxation test. The obtained results also showed that both the methods based on different principles are comparable.

#### 8.4.

Ondrejček, P.; Řehula, M.; Svačinová, P.; Stoniš, J.; Rabišková M., Vliv nové kluzné látky Syloidu na lisování tablet léčivých přípravků. *Chemické Listy* **2014**, 108 (7), 687-693. ISSN 1213-7103

IF = 0,272

## VLIV NOVÉ KLUZNÉ LÁTKY SYLOIDU NA LISOVÁNÍ TABLET LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

PAVEL ONDREJČEK, MILAN ŘEHULA,  
PETRA SVAČINOVÁ, JAN STONĚŠ a MILOSLAVA  
RABIŠKOVÁ

*Katedra farmaceutické technologie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové  
milan.rehula@faf.cuni.cz*

Došlo 21.5.13, přepracováno 7.2.14, přijato 13.3.14.  
Rukopis byl zařazen k tisku v rámci placené služby urychleného publikování.

**Klíčová slova:** tablety, kluzné látky, mikronizovaný syntetický oxid křemičitý, stearan hořečnatý, stearylumarát sodný, mikrokrytalická celulóza, parametry rovnice lisování

### Úvod

Pro výrobu tablet je nezbytné použití kluzných látek. Bez těchto látek dochází k lepení tabletované směsi na lisovací tmy a následně po krátké době lisování k zastavení tabletovacího lisu. Jsou to pomocné látky, které se ve fázi přípravy tabletované směsi adsorbují na povrchu změněného prášku nebo částic pomocných nebo léčivých látek. Ve fázi násypu tabletované směsi z násypky do matrice snižují kluzné látky tření mezi částicemi navzájem nebo mezi částicemi a stěnou násypky. Důsledkem sníženého tření je rovnoměrné plnění matrice tabletovanou směsí a zajištění požadované hmotnosti nebo obsahové stejnoměrnosti lisovaných tablet. Ve fázi komprese tabletované směsi kluzné látky urychlují fázi předlisování, ve které se vytlačuje vzduch z mezčásticových prostor, dále zamezují přilepení lisovaných látek na lisovací tmy a odvádějí teplo z lisované tablety do lisovací matrice. Ve fázi vysouvání tablety z matrice snižují tření mezi vysouvanou tabletou a matricí, zamezují tak víčkování tablet.

Klasickou a hojně používanou kluznou látkou je stearan hořečnatý, sumární vzorec  $C_{36}H_{70}MgO_4$ , molekulová hmotnost 591,2 (cit.<sup>1</sup>). Splňuje výše uvedené funkce kluzných látek. Jeho nevýhodou je jeho hydrofobní charakter. Ten způsobuje snížení mechanické odolnosti tablet, prodlužuje dobu rozpadu tablet a zpomaluje rychlost uvolňování léčivých látek z tablet. Jako kluzná látka se používá v koncentraci 0,25 až 5 %. Teplotu tání má v rozmezí od 117 do 150 °C, při lisování tablet proto netaje. Strukturální vzorec stearanu hořečnatého je na obr. 1. Inkompatibilní je s léčivými látkami charakteru silných kyselin a zásad nebo

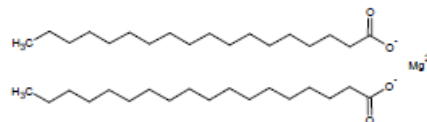
solemi železa. Tuto látku proto není možné použít u tablet s kyselinou acetylsalicylovou. Zároveň má nestandardní složení. Podle provenience může obsahovat rozdílné množství kyseliny stearové, která má nižší účinnost než stearan hořečnatý. Ve farmaceutické praxi se proto projevuje snaha nahradit tuto kluznou látku jinou, která by měla nižší negativní vliv na mechanické a biofarmaceutické charakteristiky tablet a na stabilitu lisované léčivé látky.

Mezi novější kluzné látky patří stearylumarát sodný, sumární vzorec má  $C_{32}H_{58}NaO_4$ , molekulovou hmotnost 390,5 (cit.<sup>1</sup>). Používá se v koncentraci 0,5 až 2,0 %, tedy v koncentraci nižší než stearan hořečnatý. Má vyšší teplotu tání 224 až 245 °C. Strukturální vzorec stearylumarátu sodného je uveden na obr. 2. Vytváří méně inkompatibilit než stearan hořečnatý, interaguje např. s chlorhexidin acetátem. V porovnání se stearem hořečnatým umožňuje více hydrofilní stearylumarát sodný rychlejší absorpci vody do tablet<sup>2</sup>. Rovněž doba rozpadu tablet je nižší u tablet se stearylumarátem sodným než stearem hořečnatým<sup>3</sup>. Tablety, ve kterých byl použit stearylumarát sodný, mají vyšší pevnost než tablety se stearem hořečnatým<sup>4</sup>. Dále se použitím stearylumarátu sodného místo stearanu hořečnatého zvyšuje rychlost uvolňování léčivé látky z tablet, nebo tobolek plněných granulátem potaženým kluznou látkou<sup>5</sup>. Síla potřebná k vytlačení tablety z matrice je ale nižší u stearanu hořečnatého než u stearylumarátu sodného<sup>6</sup>.

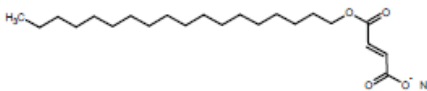
Novou kluznou látkou je Syloid 244 FP EU, mikronizovaný syntetický oxid křemičitý. Je to bílý sypký prášek bez chuti a zápachu. Průměrná velikost částic je 2,5 až 3,7 μm. Částice Syloidu mají velké množství povrchových a vnitřních pórů<sup>7</sup> (obr. 3). Sto gramů Syloidu je schopno navázat do pórů až tři sta gramů kapalných látek<sup>8</sup>.

Jedná se o polyfunkční pomocnou látku. Syloid je možné použít jako nosiče léčivých látek, vysoušedlo, protispékavou látku, nebo jako látku k potahování tablet. Může zvyšovat pevnost tablet, snižovat jejich oděr, a kapilárním efektem urychlovat rozpad tablet. V koncentraci 0,25 až 2,0 % se může použít jako kluzná látka.

Poznatků o využití této pomocní látky je v odborné literatuře málo. Cílem této práce je porovnat klasickou

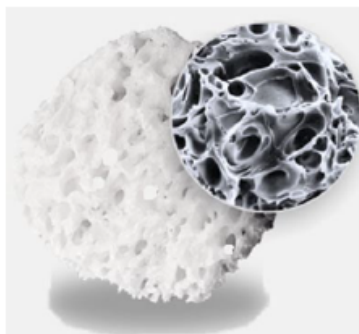


Obr. 1. Vzorec stearanu hořečnatého



Obr. 2. Vzorec stearylumarátu sodného





Obr. 3. Pórovitá struktura Syloidu 244 FP EU

kluznou látku stearan hořečnatý s modernějším stearylumarátem sodným a novou kluznou látkou Syloidem 244 FP EU. Hodnocení bylo provedeno na základě porovnání parametrů rovnice lisování a pevnosti tablet, zjišťovaných metodou měření kinetiky drcení tablet.

### Experimentální část

#### Použité pomocné látky

V práci byla použita jako plniva mikrokrytalická celulóza Avicel PH 200 od firmy FMC Europe N.V., Belgie. Ve funkci kluzných látek byly testovány stearan hořečnatý a stearylumarát sodný PRUV, obě od firmy JRS Pharma GmbH and Co. KG, SRN, a dále mikronizovaný syntetický oxid křemičitý Syloid 244 FP EU, firmy Grace GmbH and Co. KG, SRN. V názvech surovin se uplatňují zásady českého lékopisného názvosloví.

#### Příprava tabletovin

Směsi tabletovin obsahovaly mikrokrytalickou celulózu a kluzné látky stearan hořečnatý, stearylumarát sodný nebo mikronizovaný syntetický oxid křemičitý v množství 0,0, 1,0 a 2,0 %. Homogenizace probíhala misením 100 g směsi v mísiči krychli o objemu 3,5 dm<sup>3</sup> (Erweka GmbH, SRN) po dobu 5 min při rychlosti míchání 16 otáček za minutu.

#### Charakterizace částic tabletovin

Objemy tabletovin pro výpočet Carrova indexu<sup>9,10</sup> a Hausnerova indexu<sup>10,11</sup> byly změřeny na přístroji SVM 102 (Erweka GmbH, SRN).

#### Příprava tablet

Tablety pro hodnocení parametrů rovnice lisování byly lisovány z tabletovin v lisovacím přípravku (Adamus HT, Machine Factory Group, Polsko) v zařízení pro testování pevnosti materiálu v tlaku a tahu T1-FRO 50 (Zwick GmbH, SRN). Matrice lisovacího zařízení měla průměr 13 mm, navážky tabletovin měly hmotnost 500 mg s přesností ± 0,5 mg. Tablety byly lisovány při tomto nastavení přístroje: vzdálenost čelistí 117 mm, rychlost horního trnu 2 mm s<sup>-1</sup>, předzatižení 2 N, při padesáti lisovacích tlacích v rozmezí od 0,38 do 301,36 MPa. Zařízení u každé lisované tablety zaznamenávalo lisovací sílu a výšku lisovaného materiálu. Ze samotného plniva i jednotlivých směsí tabletovin bylo vylisováno a hodnoceno vždy 20 tablet.

Tablety pro hodnocení parametrů mechanické odolnosti byly lisovány za stejných podmínek, pouze byly lisovány při jednom lisovacím tlaku 75,34 MPa.

#### Výpočet parametrů rovnice lisování<sup>12</sup>

Pro výpočet parametrů rovnice lisování byla použita rovnice:

$$\frac{V}{V_0} = A_1 e^{-\frac{1}{t_i p}} + A_2 e^{-\frac{1}{t_i p}} + A_3 e^{-\frac{1}{t_i p}} + \frac{V_\infty}{V_0} \quad (1)$$

kde  $V$  je objem (mm<sup>3</sup>) při tlaku  $p$  (MPa),  $V_0$  počáteční objem (mm<sup>3</sup>),  $A_i$  objemová redukce a  $1/t_i$  rychlost příslušné fáze lisovacího procesu (MPa<sup>-1</sup>) a  $V_\infty$  objem tabletovin při nekonečně vysokém tlaku (mm<sup>3</sup>).

Pro výpočet energetické náročnosti jednotlivých fází lisovacího procesu byla použita rovnice:

$$E_i = V_0 \cdot A_i \cdot t_i \quad (2)$$

kde  $E_i$  je energie příslušné fáze lisovacího procesu (mJ),  $V_0$  počáteční objem (mm<sup>3</sup>),  $A_i$  objemová redukce a  $t_i$  parametr popisující rychlost (MPa) příslušné fáze lisovacího procesu.

Rovnice lisování rozděluje lisovací proces do tří dějů, které probíhají současně. První děj charakterizuje fázi předlisování tabletovin, druhý děj fázi elastické deformace částic a třetí fázi plastické deformace částic a tvorbu tablety.

#### Stanovení parametrů mechanické odolnosti tablet

Parametry mechanické odolnosti byly měřeny v zařízení pro testování pevnosti materiálu v tlaku a tahu T1-FRO 50 (Zwick GmbH, SRN). Při měření byla použita měřicí hlava registrující maximální sílu 2,5 kN. Přístroj při měření zaznamenával dráhu drtícího trnu a sílu, při které došlo k prasknutí tablety. U každé skupiny tablet bylo měřeno 20 kusů. Mezi vylisováním tablet a drcením byla minimálně 24 h prodleva na relaxaci tablet.

Ze zjištěných sil potřebných pro rozdrčení tablety byla vypočítána radiální pevnost podle vzorce<sup>13</sup>:

$$\sigma = \frac{2 \cdot F}{\pi \cdot d \cdot h} \quad (3)$$

kde  $\sigma$  je radiální pevnost (MPa),  $F$  síla potřebná pro rozdrčení tablety (N),  $d$  průměr tablety (mm) a  $h$  výška tablety (mm).

Statistické hodnocení experimentálních dat

K získání základních dat popisujících lisovací proces byl použit řídicí software zařízení pro testování pevnosti materiálu v tlaku a tahu T1-FRO 50 TestXpert v9.01 (Zwick GmbH, SRN). Pro zjištění a výpočet parametrů lisovací rovnice byl použit program OriginPro 7.5 (Originlab Corporation, MA, USA). Tato data byla poté statisticky hodnocena v programu QC Expert 3.3 (TriloByte Statistical Software, ČR). Pro hodnocení vlivu typu a koncentrace kluzné látky byl použit vícefaktorový test ANOVA ( $P = 0,05$ ) a výsledky byly pro zvýšení přehlednosti zpracovány do krabicových grafů. Krabicový graf graficky zobrazuje minimální hodnotu, první kvartil, medián, třetí kvartil a maximální hodnotu sledovaného parametru.

Tabulka I

Objemové redukce pro jednotlivé fáze lisovacího procesu mikrokrystalické celulosy a jejich směsi s kluznými látkami

Směs	$A_1$	$A_2$	$A_3$
Tabletovina bez kluzné látky	0,172 ± 0,003	0,453 ± 0,001	0,374 ± 0,002
Stearylumarát sodný 1 %	0,166 ± 0,002	0,456 ± 0,001	0,377 ± 0,002
Stearylumarát sodný 2 %	0,150 ± 0,006	0,450 ± 0,003	0,399 ± 0,004
Stearan hořečnatý 1 %	0,155 ± 0,005	0,450 ± 0,002	0,394 ± 0,004
Stearan hořečnatý 2 %	0,136 ± 0,002	0,442 ± 0,002	0,421 ± 0,001
Mikronizovaný oxid křemičitý 1 %	0,164 ± 0,010	0,446 ± 0,005	0,389 ± 0,006
Mikronizovaný oxid křemičitý 2 %	0,155 ± 0,009	0,437 ± 0,005	0,407 ± 0,006

Tabulka II

Rychlosti objemových redukcí pro jednotlivé fáze lisovacího procesu mikrokrystalické celulosy a jejich směsi s kluznými látkami

Směs	$1/t_1$ [MPa <sup>-1</sup> ]	$1/t_2$ [MPa <sup>-1</sup> ]	$1/t_3$ [MPa <sup>-1</sup> ]
Tabletovina bez kluzné látky	1,50 ± 0,06	0,092 ± 0,001	0,0075 ± 0,0001
Stearylumarát sodný 1 %	1,44 ± 0,04	0,089 ± 0,001	0,0072 ± 0,0001
Stearylumarát sodný 2 %	1,67 ± 0,09	0,084 ± 0,001	0,0070 ± 0,0002
Stearan hořečnatý 1 %	1,71 ± 0,07	0,083 ± 0,002	0,0069 ± 0,0001
Stearan hořečnatý 2 %	1,39 ± 0,06	0,073 ± 0,001	0,0063 ± 0,0001
Mikronizovaný oxid křemičitý 1 %	1,60 ± 0,11	0,089 ± 0,002	0,0073 ± 0,0002
Mikronizovaný oxid křemičitý 2 %	1,79 ± 0,13	0,087 ± 0,003	0,0072 ± 0,0002

## Výsledky a diskuse

### Charakterizace tabletovin

Získané hodnoty Hausnerova indexu se pohybovaly v rozmezí od 1,17 do 1,22, hodnoty Carrova indexu byly v rozmezí od 14,50 do 17,92. Oba indexy hodnotí tokové vlastnosti prachů a tabletovin. Podle hodnocení Českého lékopisu 2009 (cit.<sup>16</sup>) jsou tokové vlastnosti tabletovin dobré nebo přiměřené.

### Vliv kluzných látek na fázi předlisování částic

První fáze lisovacího procesu začíná dotykem horního trnu s povrchem lisovaného materiálu a končí přímým dotykem povrchů lisovaných částic. Během tohoto procesu dochází k přibližování částic, k redukci interpartikulárních pórů, přeuspořádání částic. Proces je doprovázen povrchovým třením částic.

S rostoucí koncentrací kluzných látek v tabletovinách se parametr  $A_1$  snižuje (tab. I), zvyšuje se počet částic kluzných látek, které se adsorbují na povrchu částic mikrokrystalické celulosy. Zároveň dochází k vyplňování nerovností na povrchu částic plnivem. Zlepšují se tak tokové vlastnosti směsi. Tabletovina s kluznými látkami vpravená do matrice zaujímá menší objem v důsledku obsahu men-

Tabulka III  
Energetické hodnoty pro jednotlivé fáze lisovacího procesu mikrokrytalické celulosy a jejich směsí s kluznými látkami

Směs	$E_1$ [J]	$E_2$ [J]	$E_3$ [J]
Tabletovina bez kluzné látky	$0,135 \pm 0,005$	$5,816 \pm 0,005$	$58,935 \pm 0,444$
Stearylumarát sodný 1 %	$0,130 \pm 0,004$	$5,795 \pm 0,006$	$58,999 \pm 0,473$
Stearylumarát sodný 2 %	$0,098 \pm 0,004$	$5,854 \pm 0,010$	$61,844 \pm 1,413$
Stearan hořečnatý 1 %	$0,098 \pm 0,004$	$5,823 \pm 0,009$	$61,179 \pm 0,970$
Stearan hořečnatý 2 %	$0,097 \pm 0,005$	$6,000 \pm 0,001$	$66,415 \pm 0,856$
Mikronizovaný oxid křemičitý 1 %	$0,117 \pm 0,009$	$5,699 \pm 0,001$	$61,300 \pm 0,160$
Mikronizovaný oxid křemičitý 2 %	$0,099 \pm 0,006$	$5,700 \pm 0,002$	$63,921 \pm 0,124$

šeho množství interpartikulárního vzduchu mezi částicemi plniva. S rostoucí koncentrací kluzné látky se současně se snižováním parametru  $A_1$  zvyšuje rychlost objemové redukce (tab. II) a snižuje se spotřebovaná energie (tab. III). Pokud se jedná o hodnocení parametrů  $A_1$ , ke stejnému závěru jsme dospěli při hodnocení Hausnerova indexu nebo Carrova indexu. S rostoucí koncentrací kluzné látky se hodnoty těchto indexů snižují.

Na proces předlisování má zásadní vliv typ kluzné látky. Základní a v praxi nejčastěji používanou kluznou látkou je stearan hořečnatý. Z výsledků vyplývá, že má nejlepší kluzné vlastnosti, má nejnižší hodnotu parametru  $A_1$  a nejnižší spotřebu energie. Jeho nevýhodou je ovšem nízká rychlost redukce objemu. Stearan hořečnatý je hydrofobní látka. Naproti tomu stearylumarát sodný je méně hydrofobní. Oproti stearanu hořečnatému má vyšší hodnotu parametru  $A_1$  a současně daný děj spotřebovává více energie. Rychlost redukce objemu je závislá na koncentraci kluzné látky. Při obsahu 1 % kluzné látky byla zjištěna vyšší rychlost redukce objemu u stearanu hořečnatého. Naproti tomu u směsi obsahující 2 % kluzné látky byla rychlost redukce objemu vyšší u stearylumarátu sodného. Hlavní příčinou rozdílného chování uvedených kluzných látek ve fázi předlisování je rozdílná forma částic. Stearan hořečnatý tvoří jednotlivé jemné krystaly<sup>1</sup> o velkém povrchu 1,6 až 14,8 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>, stearylumarát sodný vytváří aglomeráty plochých diskovitých částic o malém povrchu 1,2 až 2,0 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>. Forma aglomerátů způsobuje nižší kluzné vlastnosti. Třetí porovnávanou kluznou látkou byl mikronizovaný syntetický oxid křemičitý. Jedná se o hydrofilní pomocnou látku. Svým působením na fázi předlisování tablet se více podobá stearylumarátu sodnému. Má srovnatelnou hodnotu objemové redukce  $A_1$ , která spotřebovává méně energie. Má mírně zvýšenou rychlost redukce. Příčinou tohoto chování je kulovitý tvar částic kluzné látky.

#### Vliv kluzných látek na fázi elastické deformace částic

Druhý děj popisuje fázi elastické deformace částic. Částice se do sebe vtačují, zmenšují svůj objem. Nedochozí však ke vzniku vazeb mezi povrchy částic. Při poklesu lisovacího tlaku částice nabývají původní objem. V případě částic polymerních plniv obsahujících póry se

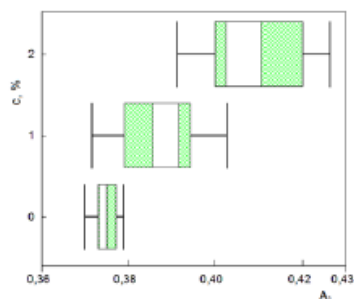
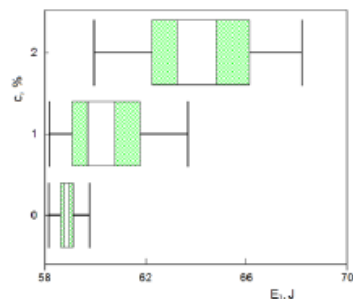
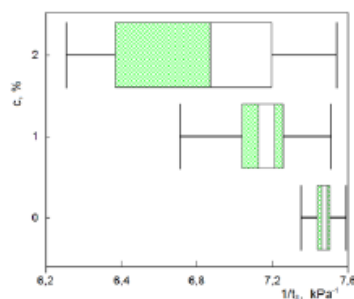
ve této fázi lisovacího procesu vytlačuje vzduch z těchto intrapartikulárních pórů a póry zanikají.

S rostoucí koncentrací kluzných látek se snižuje objemová redukce  $A_2$  (tab. I), a zákonitě se snižuje rychlost objemové redukce (tab. II) a zvyšuje se spotřebovaná energie (tab. III). Daný efekt se projevuje především při vzrůstu koncentrace kluzných látek od 1 do 2 %. Při činnu zjištěného stavu musíme hledat ve vlivu kluzných látek na redukcii vzduchu z intrapartikulárních pórů. U částic plniva bez kluzných látek nebo u částic plniva s 1 % kluzné látky je povrch částic plniva bez částic kluzné látky nebo jen omezeně kryt kluznou látkou. Ve fázi elastické deformace se proto může volně uvolňovat vzduch z intrapartikulárních pórů. V případě dvouprocentního obsahu kluzných látek částice kluzných látek plně obalují povrch částic plniv. Daný obal zamezuje nebo ztěžuje únik vzduchu z intrapartikulárních pórů a tím snižuje hodnotu parametru  $A_2$ .

Při studiu vlivu typu kluzné látky na fázi elastické deformace se může předpokládat, že oproti stearanu hořečnatému stearylumarát sodný méně blokuje vytlačování vzduchu z intrapartikulárních pórů. V důsledku aglomerátové struktury částice kluzné látky nevytvořily na povrchu částic plniva souvislou vrstvu. Naopak tomu je v případě mikronizovaného syntetického oxidu křemičitého. Jeho kulovité částice o velikosti kolem 5 μm plně pokrývají povrch částice plniva a tím zamezují úniku vzduchu z intrapartikulárních pórů plniva. Má proto nejnižší hodnotu parametru  $A_2$ . Stearylumarát sodný i mikronizovaný syntetický oxid křemičitý mají oproti stearanu hořečnatému vyšší rychlost objemové redukce a zároveň nižší spotřebu energie.

#### Vliv kluzných látek na fázi plastické deformace částic

Ve fázi plastické deformace částic se jednotlivé částice vtačují do sebe, povrchy částic se přibližují na vzdálenost, při které vznikají mezi povrchy částic interakce. U mikrokrytalické celulosy jako plniva se ve této fázi lisovacího procesu uplatňují vodíkové vazby nebo vodíkové můstky. Jedná se zároveň o nejdůležitější fázi lisovacího procesu, během které se formuje tableta a její výsledné vlastnosti.

Obr. 4. Vliv koncentrace kluzné látky  $c$  na objemovou redukci fáze plastické deformace  $A_3$ .Obr. 6. Vliv koncentrace kluzné látky  $c$  na množství energie spotřebované ve fázi plastické deformace  $E_3$ .Obr. 5. Vliv koncentrace kluzné látky  $c$  na rychlost objemové redukce fáze plastické deformace  $1/t_3$ .

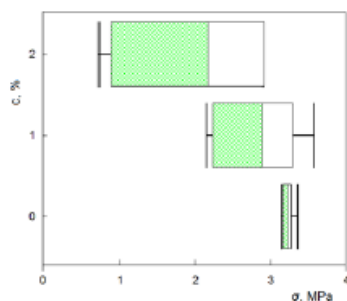
V této fázi lisovacího procesu se zvyšuje s rostoucí koncentrací kluzné látky objemová redukce (obr. 4 a tab. I). V případě samotného plniva bez kluzných látek částice plniva již neobsahují intrapartikulární póry, dochází pouze k přiblížení makromolekulárních řetězců a podle jejich přiblížení ke tvorbě vazeb. Proto také má parametr  $A_3$  u samotné mikrokrytalické celulosy nejnižší hodnotu. Se stoupající koncentrací kluzné látky se zvyšuje obsah intrapartikulárního vzduchu v částicích plniva. Při vyšším lisovacím tlaku, než je ten, který se aplikuje ve fázi elastické deformace, se již v této fázi vytlačuje vzduch z intrapartikulárních pórů. Důsledkem jsou vyšší hodnoty parametrů objemové redukce. S rostoucí koncentrací kluzné látky v tabletovinách se při zvyšování parametru  $A_3$  snižuje rychlost redukce (obr. 5) a zvyšuje použitá energie (obr. 6).

Stearylfulmarát sodný má na rozdíl od stearamu hořečnatého nižší hodnotu parametru objemové redukce  $A_3$ . Vzhledem k aglomerátové struktuře částic této kluzné látky se větší část vzduchu z intrapartikulárních pórů vytlačila už ve fázi elastické deformace. Na hodnotu parametru  $A_3$  má vliv nižší obsah intrapartikulárních pórů v částicích plniva a dále pouze menší přiblížení polymerních řetězců mikrokrytalické celulosy. S ohledem na neagregátový charakter částic měly stearam hořečnatý i mikronizovaný syntetický oxid křemičitý přibližně stejnou hodnotu parametru objemové redukce. U stearylfulmarátu sodného byla nejnižší hodnota parametru  $A_3$  a současně i nejnižší energie. Při porovnání rychlosti objemové redukce u studovaných kluzných látek se zjistilo, že oproti stearamu hořečnatému mají stearylfulmarát sodný i mikronizovaný syntetický oxid křemičitý vyšší rychlost objemové redukce. Vzárust rychlosti objemové redukce pravděpodobně souvisí s hydrofilitou kluzných látek. S rostoucí hydrofilitou roste rychlost objemové redukce, stoupá množství interakcí mezi kluznou látkou a plnivem a zvyšuje se počet vznikajících vodíkových vazeb.

Výsledkem plastické deformace je tvorba vazeb. Na jejich množství je možno usuzovat ze stanovení pevnosti tablet (tab. IV).

Při sledování vlivu koncentrace kluzné látky na pevnost tablet bylo potvrzeno obecně známé zjištění, že s rostoucí koncentrací kluzné látky se pevnost tablet snižuje (obr. 7 a tab. IV). Důvodem je sterické stínění částic kluzné látky, brání v místě částice kluzné látky tvorbě vazeb mezi přilehajícími povrchy lisovaného materiálu. Z daného pohledu s rostoucí koncentrací kluzné látky se zvyšuje objemová redukce i dodaná energie, snižuje se rychlost objemové redukce a především se snižuje pevnost tablet.

Vliv typu kluzné látky na pevnost tablet přímo závisí na hydrofilitě molekuly kluzné látky. V daném případě se samotná kluzná látka může podílet na vzniku vazeb. S růstem počtu hydrofilních skupin dochází ke vzniku



Obr. 7. Vliv koncentrace kluzné látky  $c$  na radiální pevnost tablet  $\sigma$

většího počtu vazeb mezi částicemi kluzné látky a mikrokrytalickou celulosou. Pevnost tablet proto stoupá v pořadí kluzných látek stearan hořečnatý, stearylumarát sodný, mikronizovaný syntetický oxid křemičitý (obr. 7).

### Závěr

Z výsledků této práce vyplývá, že stearan hořečnatý je ze zkoumaných látek neaktivnější kluznou látkou. Nejvíce ze všech použitých kluzných látek ovlivňoval většinu sledovaných parametrů. Jeho použití je ale spojené s řadou nevýhod. Snižuje pevnost tablet, zvyšuje oděr a dobu rozpadu tablet. Je inkompatibilní s řadou léčiv.

Mikronizovaný syntetický oxid křemičitý a stearylumarát sodný byly méně aktivní kluzné látky a jejich ovlivnění lisovacího procesu bylo obdobné. V některých případech byla při použití 2 % koncentrace účinnost mikronizovaného syntetického oxidu křemičitého srovnatelná s účinností stearanu hořečnatého. I přes nutnost použití vyšší koncentrace je použití mikronizovaného syntetického oxidu křemičitého výhodné. Snižování pevnosti tablet je minimální a u některých tabletovin se může pevnost tablet dokonce zvyšovat<sup>14</sup>. Rychlosti redukce objemu ve všech fázích lisovacího procesu jsou při srovnání zkoumaných kluzných látek nejvyšší u mikronizovaného syntetického oxidu křemičitého.

Výsledky práce potvrdily, že mikronizovaný syntetický oxid křemičitý má jako kluzná látka oproti stearanu hořečnatému mnohé výhodné vlastnosti a je plně využitelný v průmyslové výrobě tablet.

Děkujeme firmě IMCD Czech Republic s.r.o. za poskytnutí vzorků Avicel PH 200.

Tabulka IV

Hodnoty radiálních pevností tablet lisovaných z mikrokrytalické celulosy a jejich směsí s kluznými látkami

Směs	$\sigma$ [MPa]
Tabletovina bez kluzné látky	$3,24 \pm 0,07$
Stearylumarát sodný 1 %	$3,09 \pm 0,05$
Stearylumarát sodný 2 %	$2,56 \pm 0,08$
Stearan hořečnatý 1 %	$2,20 \pm 0,03$
Stearan hořečnatý 2 %	$0,83 \pm 0,05$
Mikronizovaný oxid křemičitý 1 %	$3,31 \pm 0,12$
Mikronizovaný oxid křemičitý 2 %	$2,80 \pm 0,08$

### Seznam zkratk

$1/t_1$	rychlost objemové redukce příslušné fáze lisovacího procesu [MPa <sup>-1</sup> ]
$A_i$	objemová redukce příslušné fáze lisovacího procesu
$c$	koncentrace kluzné látky [%]
$d$	průměr tablety [mm]
$E_i$	energetická náročnost příslušné fáze lisovacího procesu [mJ]
$F$	tláčící síla [N]
$h$	výška tablety [mm]
$\sigma$	radiální pevnost [MPa]
$t_i$	parametr popisující rychlost příslušné fáze lisovacího procesu [MPa]
$V$	objem lisovaného materiálu [mm <sup>3</sup> ]
$V_0$	počáteční objem lisovaného materiálu [mm <sup>3</sup> ]
$V_\infty$	objem lisovaného materiálu při nekonečně vysokém tlaku [mm <sup>3</sup> ]

### LITERATURA

- Rowe R. C., Sheskey P. J., Owen S. C.: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Pharmaceutical Press, New York 2006.
- Armstrong N. A., v knize: *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (Augsburger L. L., Hoag S. W., ed.), kap. 7. Informa Healthcare, New York 2008.
- Kuno Y., Kojima M., Nakagami H., Yonemochi E., Terada K.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 69, 986 (2008).
- Rizk S., Guyot J. C., Duru C., Gaudy D.: *Int. J. Pharm.* 126, 57 (1995).
- Desai D. S., Rubitski B. A., Varia S. A., Newman A. W.: *Int. J. Pharm.* 91, 217 (1993).
- Bolhuis G. K., Holzer A. W., v knize: *Pharmaceutical Powder Compaction Technology* (Celik M., ed.), kap. 9. Informa Healthcare, London 2011.
- [http://www.grace.com/engineeredmaterials/images/silica\\_particle\\_free.jpg](http://www.grace.com/engineeredmaterials/images/silica_particle_free.jpg), staženo 4. března 2013.
- W. R. Grace & Co.-Conn.: Datasheet – SYLOID® 244 FP EU. W. R. Grace & Co.-Conn., Columbia, MD, USA 2011: [http://www.discoverysciences.com/uploadedFiles/Preparative\\_and\\_Process/](http://www.discoverysciences.com/uploadedFiles/Preparative_and_Process/)

- M318\_Syloid244FP\_EU.pdf, staženo 4. března 2013.
9. Carr R. L.: *Chem. Eng.* 72, 163 (1965).
  10. *Český lékopis 2009*, Grada Publishing, a.s., Praha 2009.
  11. Hausner H. H.: *Int. J. Powder Metall.* 3, 7 (1967).
  12. Rysl T., Řehula M., Adámek R., Klemra P.: *Chem. Listy* 105, 634 (2011).
  13. Fell J. T., Newton J. M.: *J. Pharm. Sci.* 59, 688 (1970).
  14. Feikus S., Fekete P., Huszár M.: *Europ. J. Pharm. Sci.* 25S1, S103 (2005).

P. Ondřejček, M. Řehula, P. Svačinová, J. Stoniš, and M. Rabišková (*Department of Pharmaceutical Technology, Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové*): **The Effect of a New Glidant Syloid on Pressing of Drug Tablets**

Glidants are important excipients in drug tablet production. They prevent sticking of the tablet components to the punches of the tablet press leading to its halt. Mg stearate, a classical hydrophobic glidant, has many negative properties, such as reduced tablet hardness, prolonged tablet disintegration and slowing down the drug release. It is also incompatible with strongly acid or alkaline drugs. A newer glidant Na stearyl fumarate and a new glidant Syloid (micronized synthetic amorphous silica gel) show better properties. The influence of the glidants on the parameters of the compaction equation at the stages of pre-compression and elastic and plastic deformation are studied. The effect of glidants on tablet hardness is evaluated as well. Syloid decreases the tablet hardness only very little and provides a higher rate of volume reduction in the compaction process.

8.5.

Holas, O.; Ondrejček, P.; Doležal, M., Mycobacterium tuberculosis enoyl-acyl carrier protein reductase inhibitors as potential antituberculotics: development in the past decade. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* **2015**, 30 (4), 629-648. ISSN 1475-6374

IF = 2,332

REVIEW ARTICLE

## *Mycobacterium tuberculosis* enoyl-acyl carrier protein reductase inhibitors as potential antituberculars: development in the past decade

Ondrej Holas<sup>1</sup>, Pavel Ondrejcek<sup>2</sup>, and Martin Dolezal<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmaceutical Chemistry and Drug Control and <sup>2</sup>Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Charles University in Prague, Hradec Kralove, Czech Republic

### Abstract

Mycobacterial enoyl-ACP-reductase, an enzyme contributing in mycolic acids biosynthesis, has been established as promising target of novel antimycobacterial drugs. The development of inhibitors active without previous activation by catalase/peroxidase system (e.g. isoniazid), seems to be rational approach. Catalase/peroxidase system is frequently responsible for resistance. We hereby present a review of direct mycobacterial enoyl-acyl carrier protein reductase inhibitors development in past decade. A special attention was paid to mechanism of inhibition, which shows relatively conserved interactions of inhibitors with Tyr 158 and cofactor. Hence, future developments of more effective antitubercular drugs should consider structural demands for potent direct mycobacterial enoyl reductase inhibitors.

### Keywords

Antituberculars, direct inhibitors, drug resistance, InhA, isoniazide, slow onset inhibition, triclosan, tuberculosis

### History

Received 8 July 2014  
Revised 21 August 2014  
Accepted 21 August 2014  
Published online 7 November 2014

### Introduction

*Mycobacterium tuberculosis* (MT) infection is the cause of over two million deaths worldwide every year. According to WHO there will be about one billion more people newly infected with tuberculosis and approximately 36 million deaths in 2020, if the worldwide ravage of tuberculosis is left unchallenged. Moreover tuberculosis is leading opportunistic pathogen in patients with AIDS who are very susceptible. In these cases is MT usually cause of death. One third of the increase in the incidence of TB in the past five years can be linked to HIV co-infection<sup>1</sup>. The situation is exacerbated by occurrence of multiple drug resistant (MDR-TB) strains, extreme drug resistant (XDR-TB) strains and even total drug resistant (TDR-TB) strains that do not respond to some or most of the currently used antitubercular drugs<sup>2</sup>. Growing incidence of drug resistance, severe side effects of current treatment and growing number of HIV patients makes the discovery of novel more potent antitubercular compounds an important issue<sup>3</sup>.

The current front line chemotherapeutics consist of isoniazid (INH), pyrazinamide and rifampicin (Figure 1). INH's discovery was a cornerstone of modern antitubercular treatment. INH was the first antitubercular compound confirmed enoyl-ACP-reductase (InhA; EC 1.3.1.9) inhibitor. It disrupts the integrity of mycobacterial cell wall *via* inhibiting the biosynthesis of mycolic acids, a long chain fatty acids containing component of the cell envelope. InhA is the target of INH as well as ethionamide

(ETH). INH and ETH are known to be prodrugs requiring activation by mycobacterial KatG (catalase/peroxidase enzyme) and EthA (flavin monooxidase), respectively<sup>4,5</sup>. After activation INH and ETH form adduct with nicotine adenine dinucleotide (NADH). The adducts are tight binding inhibitor of mycobacterial InhA. The mutations of KatG coding genes are often observed at INH and ETH resistant strains.

Mycolic acids are very long chain (C<sub>74</sub>–C<sub>90</sub>)  $\alpha$ -alkyl  $\beta$ -hydroxy fatty acids covalently linked to arabino-galactan. They are the major components of the mycobacterial cell envelope providing protection from commonly used antibiotics. They are also responsible for a great part of *Mycobacteria virulence*<sup>6</sup>. The biosynthesis of mycolic acids is catalyzed by two enzyme systems: fatty acid synthase I (FAS I) producing shorter chain fatty acids and fatty acid synthase II (FAS II) involved in fatty acids chain elongation. InhA is responsible for *trans*-enoyl reduction, the final step of FAS II pathway (Figure 2). C<sub>16</sub> substrate, a product of FAS I, is utilized as a starting point for further elongation by FAS II cycle. Therefore InhA is specific for substrate with aliphatic chains C<sub>16</sub> and longer. FAS II enzymes as depicted at Figure 2 have been evaluated as promising antimicrobial targets. InhA is the most prominent potential target among them<sup>7</sup>.

Enoyl-reductases (FabI) could be found in large number of known organisms, the most notorious of which are *Escherichia coli*, *Plasmodium falciparum*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium smegmatis* and *Mycobacterium tuberculosis*<sup>8</sup>. Mycobacterial InhA molecule is a homotetramer in aqueous solution, and its crystal structure in complex with NAD<sup>+</sup> and a fatty acyl substrate reveals that the substrate binds in a general U-shaped conformation<sup>9</sup>. The residues crucial for *trans*-enoyl reduction catalysis, Tyr 158 and Lys 165, are situated at the active site. Tyr 158 and Lys 165 residues promote deprotonation of the

Address for correspondence: Ondrej Holas, Department of Pharmaceutical Chemistry and Drug Control, Faculty of Pharmacy, Charles University in Prague, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Kralove, Czech Republic. E-mail: holas.ondrej@gmail.com



2'-nicotinamide hydroxyl group. InhA facilitates reduction by a catalytic mechanism in which a hydride is transferred to the C<sub>3</sub> carbon of the C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> double bond. The C<sub>1</sub> carbonyl oxygen accepts a proton from the Tyr 158 hydroxyl, which forms an enolate anion<sup>10</sup>. The fatty acyl chain of the bound substrate is completely surrounded by hydrophobic residues, the majority of which are located on the substrate binding loop (Met 103, Phe 149, Tyr 158, Lys 165, Thr 196, Met 199, Leu 207 and Ile 215). The substrate binding loop of InhA is larger than that of other bacteria enoyl-ACP reductases (FabI) and creates a deeper substrate binding crevice. This fact is consistent with the ability of InhA to recognize longer chain fatty acyl substrates. Tyr 158 is conserved in the bacterial Fabs and plant enoyl-ACP reductases, interaction with Tyr 158 is likely to be a key feature of fatty acyl substrate binding common to other enoyl-ACP reductases<sup>10</sup>. The impaired action of InhA therefore leads to the loss of cell integrity and consequently to the cell death. Since InhA plays a crucial role in the fatty acids elongation cycle it was validated as a promising target of novel antitubercular compounds<sup>11,12</sup>.

Targeting mycobacterial enzymes with a small molecules and consequent disruption of cellular homeostasis remains a most promising approach<sup>13-15</sup>. Other small molecules, which do not require the bioactivation by KatG and inhibit InhA directly are able to bypass mechanism of resistance to inhibitors such as INH and ETH. Such small molecules active without bioactivation are rational approach that may lead towards novel antitubercular compounds. This approach holds a promise of novel InhA inhibitors active against MDR-TB and XDR-TB strains<sup>16</sup>.

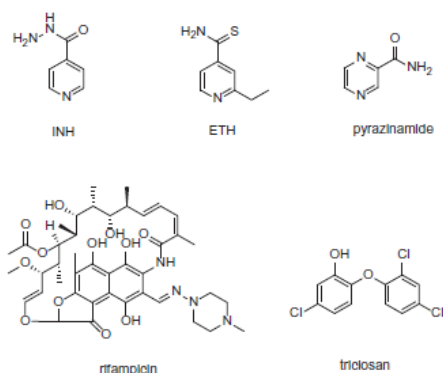
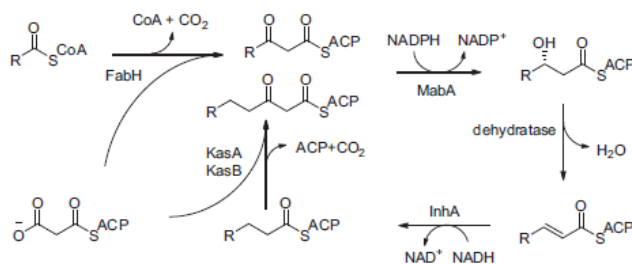


Figure 1. Structures of currently used front line antituberculars and direct InhA inhibitor triclosan.

Figure 2. FAS II pathway: FabH:  $\beta$ -ketoacyl-ACP synthase; MabA: 3-ketoacyl-ACP reductase; InhA: Enoyl-ACP-reductase and KasA, KasB:  $\beta$ -ketoacyl-ACP synthase. KasA is specific for shorter chain substrates, KasB utilizes longer chain substrates.



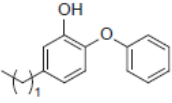
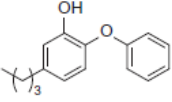
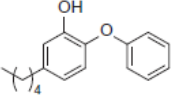
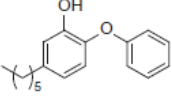
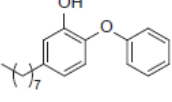
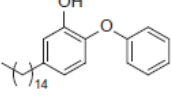
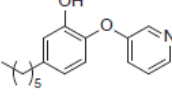
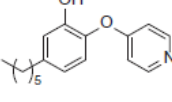
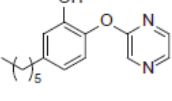
Medline, Scopus and Web of Knowledge were searched for "InhA inhibitors" and "enoyl-ACP inhibitors" concerned articles. In this work we present a review of notable direct InhA inhibitors groups with special attention to mechanism of inhibition. The *in vitro* results together with the inhibitors structures are summarized in Table 1.

### Diphenyl ethers

Triclosan (5-chloro-2-(2,4-dichloro-phenoxy)-phenol) can be exemplified as such inhibitor active without prior activation. At first, it was thought that triclosan, being a small hydrophobic molecule, was absorbed by passive diffusion into the bacterial cell. The nonspecific damage to bacterial cell wall was believed to be the mechanism of antibacterial effect. Triclosan was later proven to target fatty acid synthesis *via* inhibition of enoyl-reductase in late 90's<sup>17,18</sup>. However, its use is limited by its poor bioavailability. Triclosan was found to be a potent inhibitor of FabI of various organisms such as *Brassica napus*, *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli* (Ki value of 38pM) or *Plasmodium falciparum* (Ki value of 96pM), however, its inhibitory potency against MT InhA was not as high (Ki value of 0.22  $\mu$ M)<sup>19</sup>. This can be explained by the mechanism of inhibition, triclosan was found to be rapid reversible inhibitor of InhA, however it acts as slow, tight binding inhibitor of *E. coli* FabI<sup>18</sup>. It has found its uses as an antimicrobial agent in locally acting medical preparations such as soaps, mouthwashes, shampoos, or toothpastes<sup>20</sup>. Other triclosan modified structures with improved pharmacokinetics were synthesized over past decades. Importantly these compounds show sufficient MIC against INH-resistant strains. The mechanism of inhibition is well described: important interactions with InhA active site are  $\pi$ - $\pi$  stacking of triclosan hydroxyl substituted A-ring and NAD<sup>+</sup> pyridine. Moreover there is conserved hydrogen bonding with Tyr 158 in the catalytic site. The hydrogen bond network is further extended towards NAD<sup>+</sup> ribose 2'-hydroxyl. Hydrophobic contacts of B-ring chlorines oriented orthogonally to the A-ring are responsible for the orientation of the triclosan molecule<sup>21</sup>.

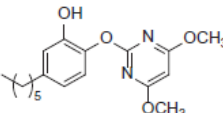
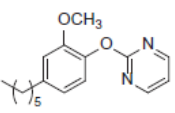
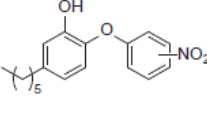
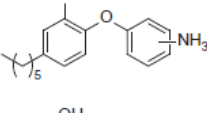
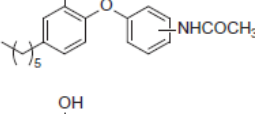
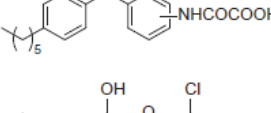
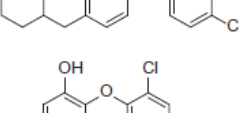
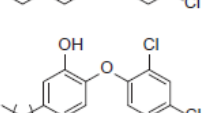
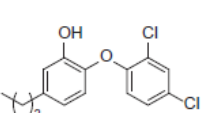
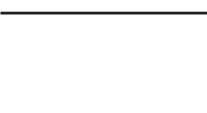
The first generation of alkyl substituted diphenyl ethers (general structure depicted at Figure 3) was prepared to improve affinity towards InhA. The structure based development has been used to design nanomolar range non-competitive InhA inhibitors<sup>22</sup>. The most potent compound, 5-octyl-2-phenoxyphenol (5) has a Ki value of 1nM, IC<sub>50</sub> value of 5nM and MIC<sub>99</sub> values of 2-3  $\mu$ g/mL<sup>-1</sup> (6-10  $\mu$ M) for both drug-sensitive (H37<sub>Rv</sub>) and drug-resistant strains of MT with differing drug resistance profiles. MIC<sub>99</sub> values for growth inhibition are increased 9-12-fold upon overexpression of InhA in MT. This provides an evidence, that InhA is target and the mechanism of action is KatG independent. There is an apparent influence of the alkyl chain length. The InhA inhibitory potency is increasing from

Table 1. Structures and *in vitro* results of notable InhA inhibitors.

Compound	InhA IC <sub>50</sub> (μM)	Ki (μM)	MIC (μg/mL <sup>-1</sup> /μM)	Reference/compound number
Isoniazide	0.1	0.075	0.4	<sup>4</sup>
Triclosan	2.8	0.2	12.5/43	<sup>26</sup>
	2		3.8/17.5	<sup>22/1</sup>
	0.08			<sup>22/2</sup>
	0.017	0.012	1.0/3.5	<sup>22/3</sup>
	0.011	0.009	2.1/7.8	<sup>22/4</sup>
	0.005	0.001	1.9/6.4	<sup>22/5</sup>
	0.15	0.03	175/460	<sup>22/6</sup>
	0.24		3.13/11.5	<sup>27/7</sup>
	0.16		3.13/11.5	<sup>27/8</sup>
	0.65		6.25/23.0	<sup>27/9</sup>

(continued)

Table 1. Continued

Compound	InhA IC <sub>50</sub> (μM)	K <sub>i</sub> (μM)	MIC (μg/mL <sup>-1</sup> /μM)	Reference/compound number
			100/301	<sup>27</sup> /10
	>100		75/275	<sup>27</sup> /11
	0.18 0.048 0.09		12.5/39.7 12.5/39.7 257/9.3	<sup>27</sup> /12,13,14
	0.062 1.1 0.055		3.13/11.0 100/350 12.5/43.8	<sup>27</sup> /15,16,17
	1.55 5.6 1.3		>200/>610 100/305 50/152	<sup>27</sup> /18,19,20
	2.36 0.58 1.93		100/280 130/363 >200/>560	<sup>27</sup> /20,21,22
	0.11 ± 0.031		9.4/27	<sup>21</sup> /23
	0.12 ± 0.019			<sup>21</sup> /24
	0.091 ± 0.015			<sup>21</sup> /25
	0.055 ± 0.02		9.4/30	<sup>21</sup> /26

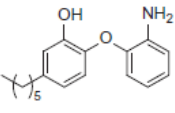
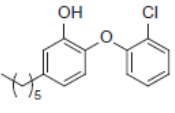
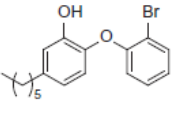
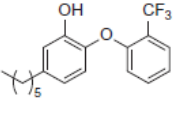
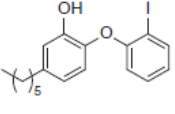
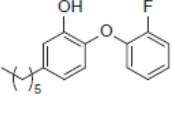
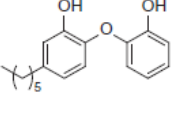
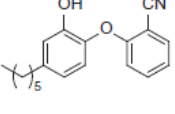
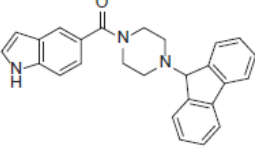
(continued)

Table 1. Continued

Compound	InhA IC <sub>50</sub> (μM)	Ki (μM)	MIC (μg/mL <sup>-1</sup> /μM)	Reference/compound number
	0.096 ± 0.046		19/60	<sup>21</sup> /27
	0.063 ± 0.009			<sup>21</sup> /28
	0.13 ± 0.056			<sup>21</sup> /29
	0.029 ± 0.011			<sup>21</sup> /30
	0.042 ± 0.001			<sup>21</sup> /31
	0.075 ± 0.016			<sup>21</sup> /32
	0.051 ± 0.006		9.4/27	<sup>21</sup> /33
	0.021 ± 0.008		19/52	<sup>21</sup> /34
	0.05 ± 0.014		4.7/13	<sup>21</sup> /35
	0.057 ± 0.004	0.000022	3.13/11.0	<sup>31,33</sup> /36

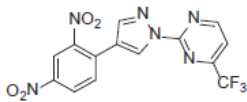
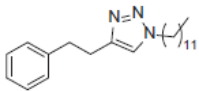
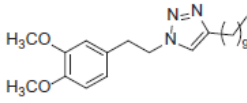
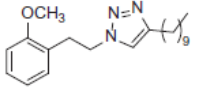
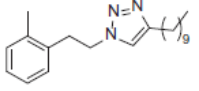
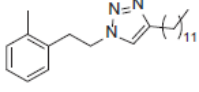
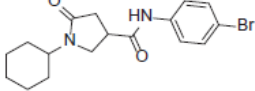
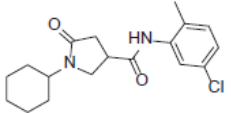
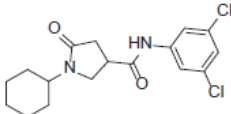
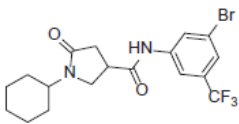
(continued)

Table 1. Continued

Compound	InhA IC <sub>50</sub> (μM)	K <sub>i</sub> (μM)	MIC (μg/mL <sup>-1</sup> /μM)	Reference/compound number
	0.062 ± 0.005		3.13/11.0	<sup>33</sup> /37
	0.05 ± 0.002	0.00096	1.56/5.13	<sup>33</sup> /38
	0.01 ± 0.0008	0.0002	3.13/9.0	<sup>33</sup> /39
	0.03 ± 0.001		50/148	<sup>33</sup> /40
	0.045 ± 0.008	0.0037	25/63	<sup>33</sup> /41
	0.012 ± 0.005	0.00009	1.56/5.41	<sup>33</sup> /42
	0.048 ± 0.003	0.016	12.5/43.8	<sup>33</sup> /43
	0.24 ± 0.01	0.002	2.5/8.5	<sup>33</sup> /44
	0.16		>125/>318	<sup>34</sup> /45

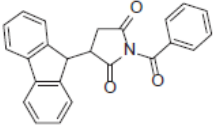
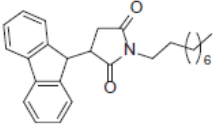
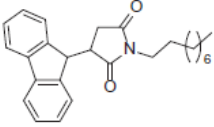
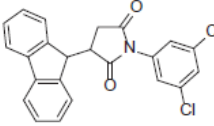
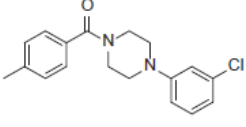
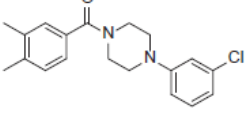
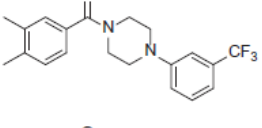
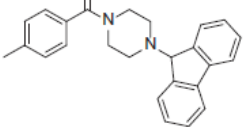
(continued)

Table 1. Continued

Compound	InhA IC <sub>50</sub> (μM)	Ki (μM)	MIC (μg/mL <sup>-1</sup> /μM)	Reference/compound number
	2.4		2.5/6.6	<sup>34</sup> /46
			0.5/1.6	<sup>35,36</sup> /47
			2/5.3	<sup>36</sup> /48
			2/5.8	<sup>36</sup> /49
			2/5.4	<sup>36</sup> /50
			2/6.1	<sup>36</sup> /51
	0.89 ± 0.05			<sup>37</sup> /52
	0.97 ± 0.03			<sup>37</sup> /53
	0.39 ± 0.01			<sup>37</sup> /54
	0.85 ± 0.05			<sup>37</sup> /55

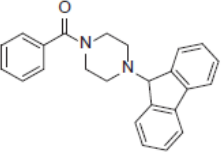
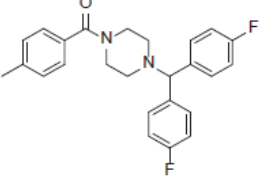
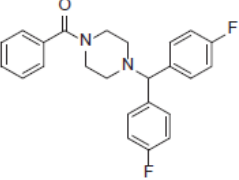
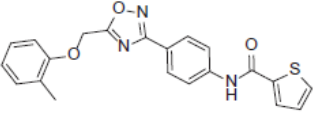
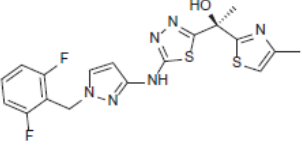
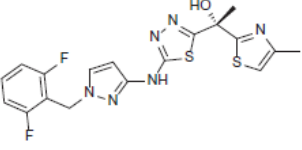
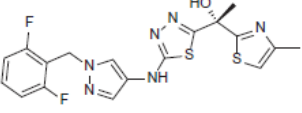
(continued)

Table 1. Continued

Compound	InhA IC <sub>50</sub> (μM)	Ki (μM)	MIC (μg/mL <sup>-1</sup> /μM)	Reference/compound number
			16/39.7	<sup>38</sup> /56
			16/41.9	<sup>38</sup> /57
			16/41.1	<sup>38</sup> /58
			8/19.6	<sup>38</sup> /59
	3.07 ± 0.48			<sup>40</sup> /60
	0.99 ± 0.03			<sup>40</sup> /61
	1.85 ± 0.08			<sup>40</sup> /62
	0.40 ± 0.02			<sup>40</sup> /63

(continued)

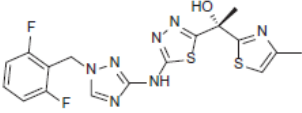
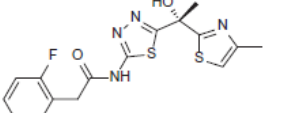
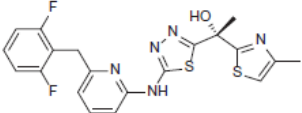
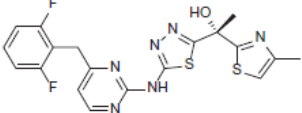
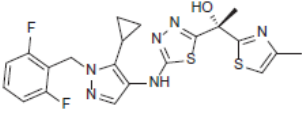
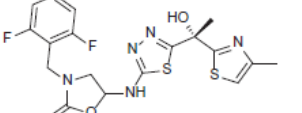
Table 1. Continued

Compound	InhA IC <sub>50</sub> (μM)	Ki (μM)	MIC (μg/mL <sup>-1</sup> /μM)	Reference/compound number
	0.09 ± 0.001			<sup>40</sup> /64
	1.89 ± 0.11			<sup>40</sup> /65
	2.04 ± 0.08			<sup>40</sup> /66
	24			<sup>41</sup> /67
	0.003		0.08/0.19	<sup>43</sup> /68
	0.004		0.2/0.5	<sup>43</sup> /69
	0.234		3.25/7.5	<sup>43</sup> /70

(continued)



Table 1. Continued

Compound	InhA IC <sub>50</sub> (μM)	K <sub>i</sub> (μM)	MIC (μg/mL <sup>-1</sup> /μM)	Reference/compound number
	0.03		<0.17/<0.4	<sup>43</sup> /71
	0.2		1.5/3.75	<sup>43</sup> /72
	<0.002		1.39/3.13	<sup>43</sup> /73
	<0.002		5.58/12.5	<sup>43</sup> /74
	0.97		>5.9/>12.5	<sup>43</sup> /75
	0.4		>45/>100	<sup>43</sup> /76

5-ethyl-2-phenoxyphenol (1) to 5. Moreover, these inhibitors are able to circumvent the triclosan resistance mechanism, which is upregulation of a putative efflux pump and aromatic dioxygenase<sup>22,23</sup>. Crystallographic study was performed for 5 and 5-pentyl-2-phenoxyphenol (3). The mode of binding was revealed to be similar to triclosan.  $\pi$ - $\pi$  stacking of A-ring and hydrogen bonding network of phenolate group with Tyr 158 and 2'-hydroxyl group of NAD<sup>+</sup> ribose could be observed (Scheme 1). Unlike the C16 substrate, which forms characteristic U-shape, the inhibitor alkyl chain takes up a linear conformation protruding into the acyl-binding pocket forming hydrophobic interactions with Phe 149, Met 155, Pro 156, Ile 215 and Leu 218. Conformational changes within substrate binding loop suggest, that these compounds are rapid and reversible inhibitors, rather than slow, tight binding<sup>24</sup>.

Another study was performed in order to determine *in vivo* efficacy and bioavailability. After the oral administration neither

5-hexyl-2-phenoxyphenol (4) nor 5 had the bioavailability comparable to that of INH. In contrast, the analogues could be detected in the serum 8 h after the administration, which is considerably longer compared with INH. Additionally, there were no adverse effects observed, showing the reduced toxicity of 4PP and 5PP. Transcriptional differences between 6PP, 8PP and triclosan suggest, that analogues have narrowed mode of action in contrast to triclosan, which seems to have more than one target in the cell<sup>25</sup>. 4 and 5 were active against MT clinically isolated strains with different resistance profile. However, neither of novel inhibitors was effective in rapid mouse model. Limited bioavailability still remains severe drawback of these compounds<sup>26</sup>.

In order to improve pharmacokinetic properties of diphenyl ethers the series of B-ring modified analogues was prepared. Most of the previously prepared compounds have calculated log *P* (Clog *P*) value greater than five, which is considered to be a

reason for their poor *in vivo* efficacy<sup>36</sup>. Based on the relationship between  $\log P$  and *in vivo* activity the series of less lipophilic diphenyl ethers were synthesized<sup>27</sup>. The structure of 4 compound was used as a starting point ( $IC_{50}=11\text{ nM}$ ;  $MIC_{90}=2.1\text{ }\mu\text{g/mL}^{-1}$ ). Two series were designed. B ring was either replaced with aromatic nitrogen heterocyclyus, or substituted with nitro, amino, piperazino or substituted carbamoyl group in *ortho*, *meta* and *para* position (Figure 4). In general, none of the structure modification yielded inhibitors with better inhibitory

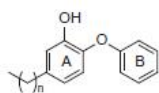
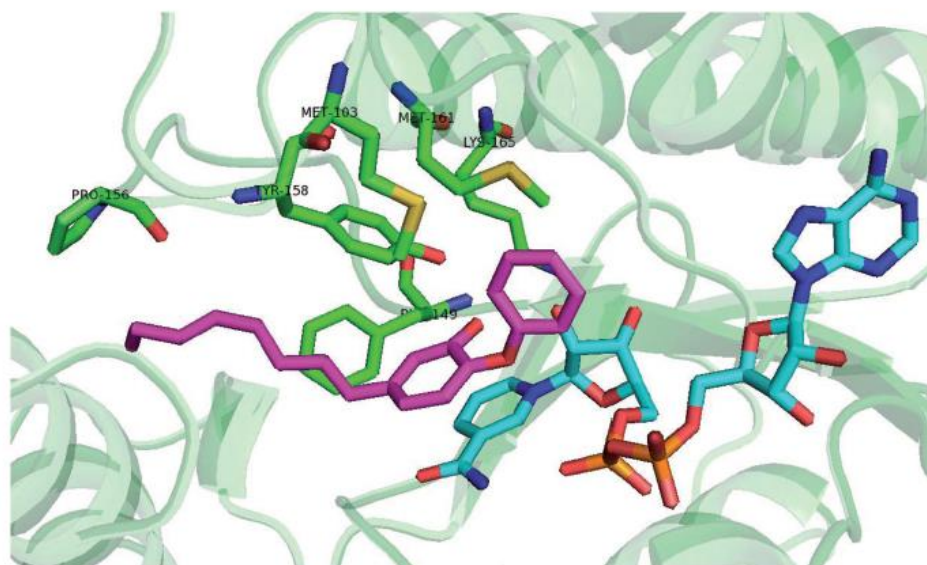


Figure 3. General structure of diphenyl ethers (1–6) published by Sullivan et al.;  $n = 1, 3-5, 7, 13$ .

properties. Most of the compounds showed significantly reduced both inhibitory properties and antimycobacterial activity. However, introduction of *ortho* or *para* amino or nitro group (12,13,14,15,17) were better tolerated. The most active compounds were 4-pyridinoyl isoster (8), *meta* nitro derivative (13), *ortho* and *para* amino derivative (15 and 17) with  $IC_{50}$  values ranging between 48 nM and 160 nM.  $MIC_{90}$  values of these most successful compounds were ranging between  $12.5\text{ }\mu\text{g/mL}^{-1}$  and  $3.13\text{ }\mu\text{g/mL}^{-1}$ . Authors state, that three inhibitors are tight-binding, yet further evidence to support this mechanism of inhibition is needed<sup>24</sup>. Values of  $ClogP$  of successful inhibitors were significantly lowered compared with parent compound, while possessing sufficient inhibitory and antitubercular properties. Such compounds are expected to possess more favorable pharmacokinetic profile<sup>28</sup>.

A series of triclosan derivatives with modified triclosan 5-position (replacing 5-chloro substitution with various aliphatic, aromatic or heteroaromatic substituents; Figure 5) was prepared



Scheme 1. Alkyl substituted diphenylether inhibitor (5) binding mode (pdb no. 2B37).

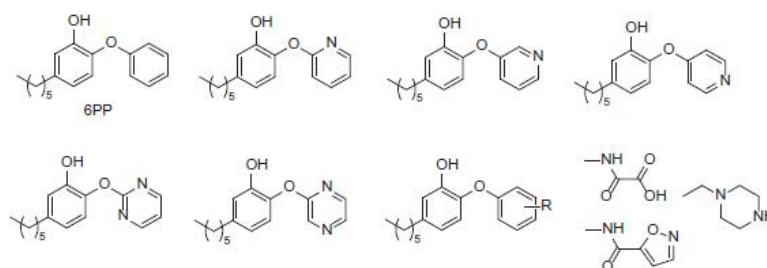


Figure 4. Structures of InhA inhibitors developed by Ende et al. R:  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$  and  $-\text{NHCOCH}_3$ .

with the aim to improve their InhA inhibitory activity<sup>21</sup>. Similar compounds were previously evaluated by Freundlich et al. against *P. falciparum* FabI<sup>29</sup>. Inhibitors with hydrophobic substituent proved to be much more potent compared with those with hydrophilic substituent (compare 5-COOH substituted inhibitor with IC<sub>50</sub> value higher than 1 μM and 5-phenylethyl inhibitor (34) with IC<sub>50</sub> value of 21 nM). None of the compounds with hydrophilic substitution was able to reach 1 μM IC<sub>50</sub>. These results are consistent with the hydrophobic nature of acyl binding pocket and the fact that 5-substituents protrude into that pocket. InhA inhibitory potency appeared to be improving with the growing alkyl chain from ethyl (24) IC<sub>50</sub> = 120 nM to butyl (26) IC<sub>50</sub> = 55 nM and isopentyl (28) IC<sub>50</sub> = 63 nM. Longer alkyl chains are able to create more extensive hydrophobic interactions in the substrate binding pocket. However, branched chain do not seem to improve inhibitory properties. It is probably because of steric clashes with one or more binding loop residues. Crystallographic studies show that alkyl chain occupies the acyl binding pocket<sup>21</sup>. Those findings are consistent with results presented by Sullivan et al.<sup>22</sup>. Triclosan analogues show better *in vitro* activity than their des-chloro analogues. B ring chlorines therefore seem to contribute to anchor the inhibitors within the active site *via* interactions with Phe 97 and Met 103. The most potent inhibitors were those with arylalkyl chains. Inhibitor 34 showed the IC<sub>50</sub> value of 21 nM, 2-pyridylmethyl (30) IC<sub>50</sub> was

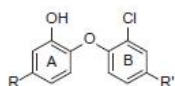
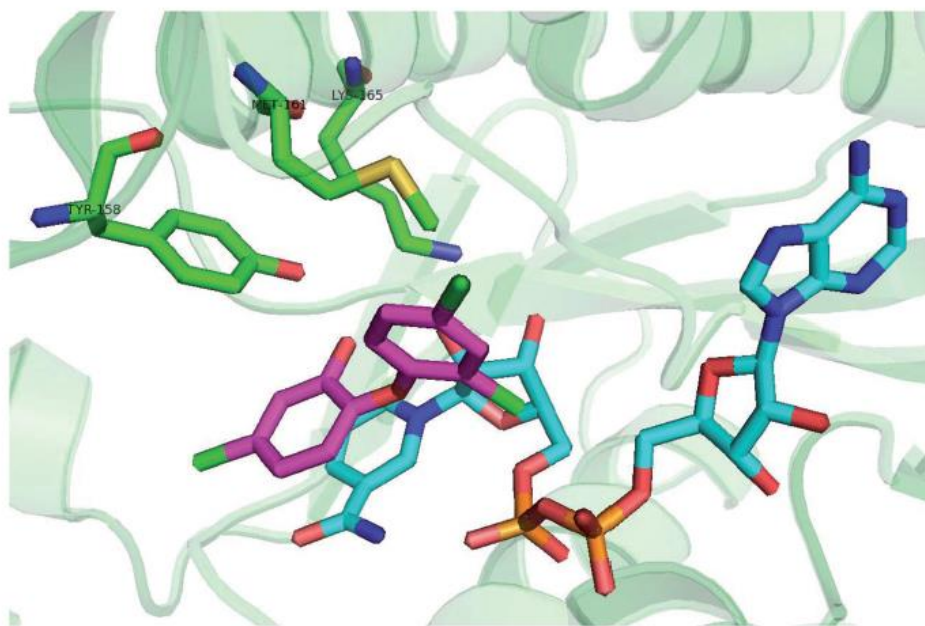


Figure 5. Structures of triclosan analogues published by Freundlich et al.; R: aliphatic, aromatic or heteroaromatic substitution; R': Cl and CN.

29 nM against recombinant InhA. Crystals reveal close proximity of inhibitor with Leu 218, Ile 215, Phe 149, Pro 193 and Met 199 (pdb no. 3FNE, 3FNF, 3FNG and 3FNH; Scheme 2). However, it was not reported which type of inhibition is observed, whether fast, rapid, or slow and tight binding inhibition. Substrate binding loop in these crystallographic structures is ordered which might point towards slow, tight binding inhibitors. The most potent InhA inhibitors were tested against both INH-sensitive and INH-resistant strains whole cell mycobacteria. MIC values suggest the independence on KatG activation and therefore good activity against INH resistant strains. The third most potent inhibitor (phenylpropyl substituted; 35) with IC<sub>50</sub> 50 nM showed the best MIC H37Rv value of 13 μM, which represents tenfold improvement over triclosan. On the other hand the most potent *in vitro* inhibitor 34 showed the weakest antitubercular activity. That may possibly be because of non-favorable pharmacokinetic parameters<sup>28</sup>.

With respect to the findings highlighting the advantages of slow onset, tight binding inhibitors, the discovery of novel compounds with long residence time is of importance. It was shown on the example of FabI from *Francisella tularensis*<sup>24,30</sup>. For example INH-NAD adduct was demonstrated to be such inhibitor. Kisker et al. introduced 2-(*o*-tolylloxy)-5-hexylphenol (36; Figure 6) which is slow, tight binding inhibitor of mycobacterial InhA with Ki value of 22 pM. This is 430 fold improvement compared with the parent compound 4, which is fast reversible inhibitor. Methyl group in the B-ring *ortho* position causes reduced conformational flexibility and forces the substrate binding loop to order itself with respect to inhibitor. Moreover, methyl group forms a crucial van der Waals Interactions with NAD<sup>+</sup> and Ala 198 and Gly 96 providing alongside with Met 199, Ile 202 and Val 203 a disordered substrate binding loop resulting in slow two steps (induced fit) tight-binding mechanism of



Scheme 2. Triclosan binding mode, pdb no: 3FNF (24).

inhibition (pdb no. 2X23; Scheme 3). Inhibitor **36** has residence time on InhA of 24 min, 14 000 times longer than parent compound **4**<sup>31</sup>.

Based on the premise that B-ring plays a crucial role in the tight-binding mechanism of inhibition<sup>32</sup> a SAR study with series of B-ring modified diaryl ethers was performed (structures depicted at Figure 7). Results show that tight binding inhibition mechanism is indeed sensitive to B-ring substitution<sup>31,33</sup>. Several of the *ortho* substituted derivatives of **36** (replacement of *ortho* methyl group) showed the residence time ( $t_R$ ) comparable or even higher than **36**. Those were NO<sub>2</sub> derivative ( $t_R$  = 27 min), Cl derivative **38** ( $t_R$  = 21 min) Br derivative **39** ( $t_R$  = 30 min) and CN derivative **44** ( $t_R$  = 80 min). However, only inhibitor **39** surpassed **36**'s IC<sub>50</sub> towards InhA and none of them showed lower Ki compared with **36**. Crystal structures of **39** and **44** show the substrate binding loop is order in the similar way as other tight binding inhibitors-InhA complexes. Both crystal structures show

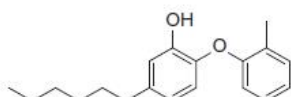
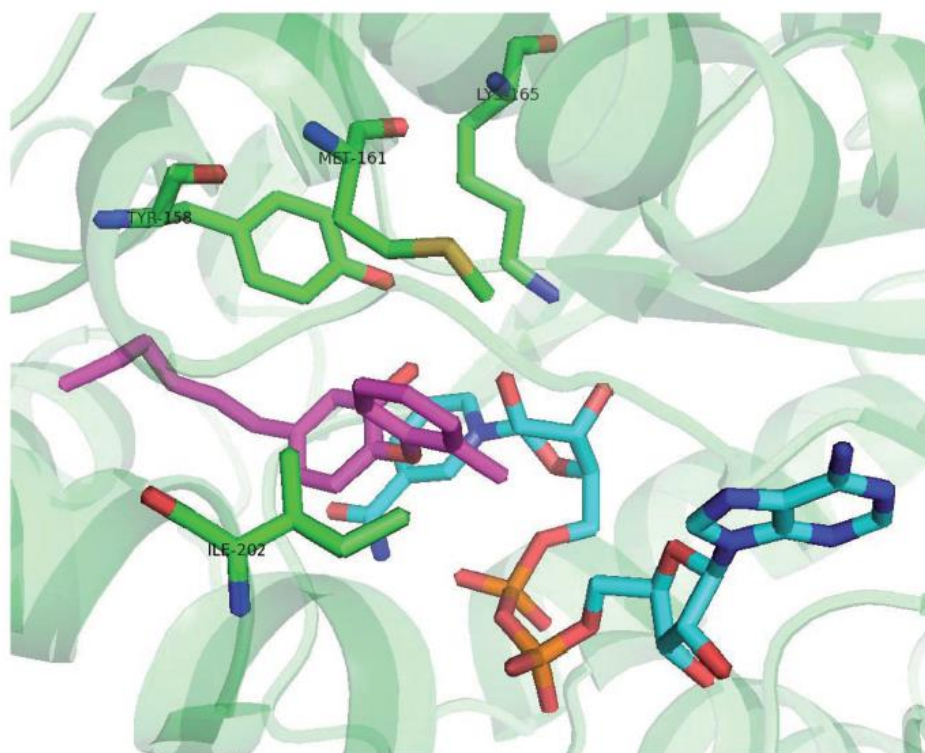


Figure 6. Tight binding diphenyl ether InhA inhibitor PT70 (**36**).

the close interactions with B-ring. This loop ordering is in contrast to rapid-reversible inhibitors, where the loop is either disordered or forms alpha-helix in a much more open conformation. Compound **39** orders the substrate binding loop in very similarly to **36**. The binding mode of compound **44** is somewhat different. It forms the van der Waals interactions with Ala 201 and Ile 202 instead of Ile 202 and Val 203. This different binding mode and loop ordering rationalizes the prolonged  $t_R$ . However, decreased overall binding affinity of **44** indicates, that different loop ordering is also destabilized. Since the overall energy barrier between non-ordered and ordered conformation of the binding loop has increased for **44** it shows decreased overall binding affinity compared with **36**. **44** appears to make weaker van der Waals interactions with binding loop residues. Moreover bulkier CN substituent approaches NAD<sup>+</sup> backbone within a less favorable distance and these interactions provide plausible explanation for above mentioned destabilization.

Unfortunately, none of these derivatives had improved activity compared with their parent compound. The docking studies showed that additional B-ring substitution leads to steric hindrance and unfavorable van der Waals interactions and therefore lowered binding affinity. The results of the binding studies are consistent with a previous proposal that B-ring substituents should generally be small in order to be accommodated in the InhA active site. SAR study revealed similar relationship to *ortho* B-ring substituted



Scheme 3. PT70 (**36**) binding mode, pdb no. 2X23.

Figure 7. General structures of compounds published by Pan and Tonge and colleagues in 2014; R: NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, I, F, OH and CN.

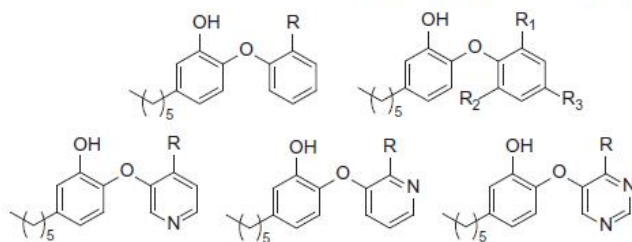
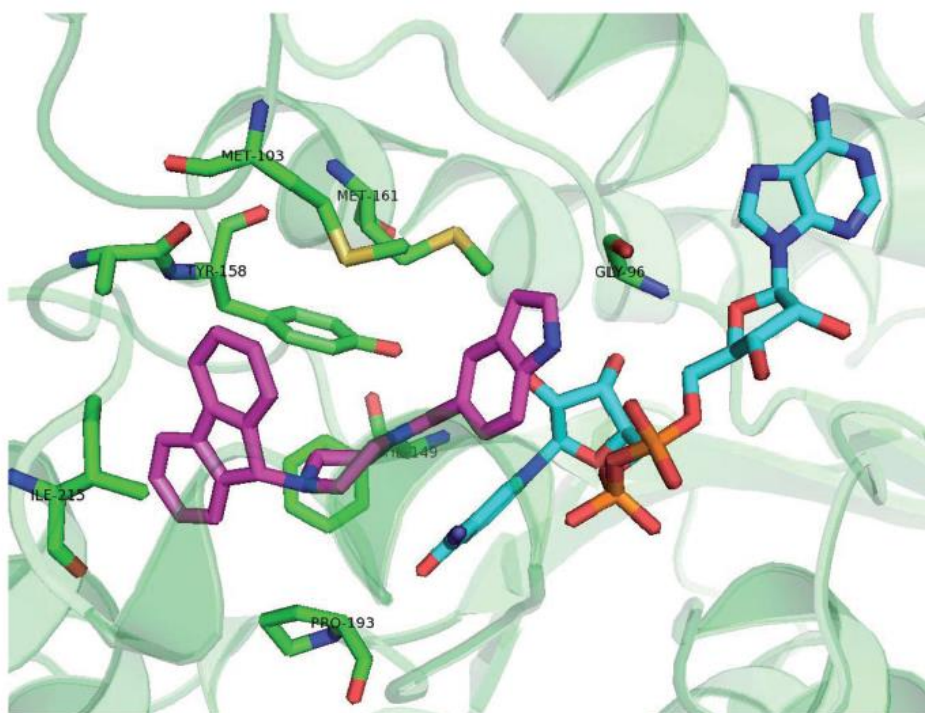
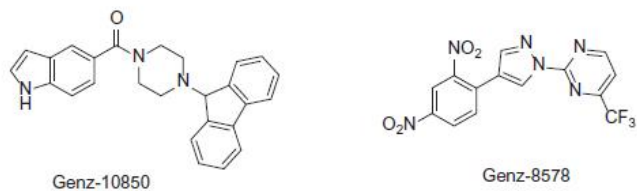


Figure 8. Structure of two inhibitors from Genzyme compound library.



Scheme 4. Genz 10850 (45) binding mode, pdb no. 1P44.

Figure 9. General structure of two triazole derivatives classes. R: H and Cl; R': Me, OMe and NO<sub>2</sub>; R'': phenyl, cyclohexyl and alkyl; n = 1–2.

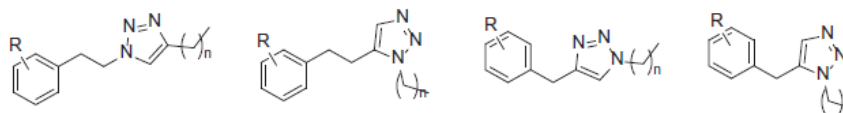
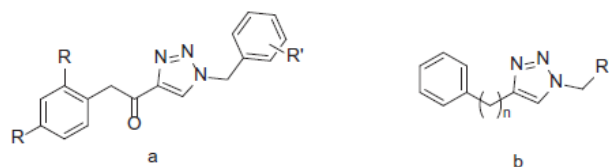


Figure 10. General structure of triazole potential inhibitors derived from previously published class b compounds. R: halogen, Me and OMe and n: 5–11.

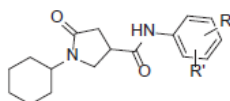


Figure 11. General structure of pyrrolidine carboxamide InhA inhibitors.

compounds. Large and hydrophilic substituents are not favorable. Halogen substituted B-rings are preferred. Although MIC values for the di-*ortho* analogues are 4–15-fold higher compared with **36**, **36** and its chloro analogue **38** were also shown to decrease the bacterial levels in MT infected mice<sup>33</sup>.

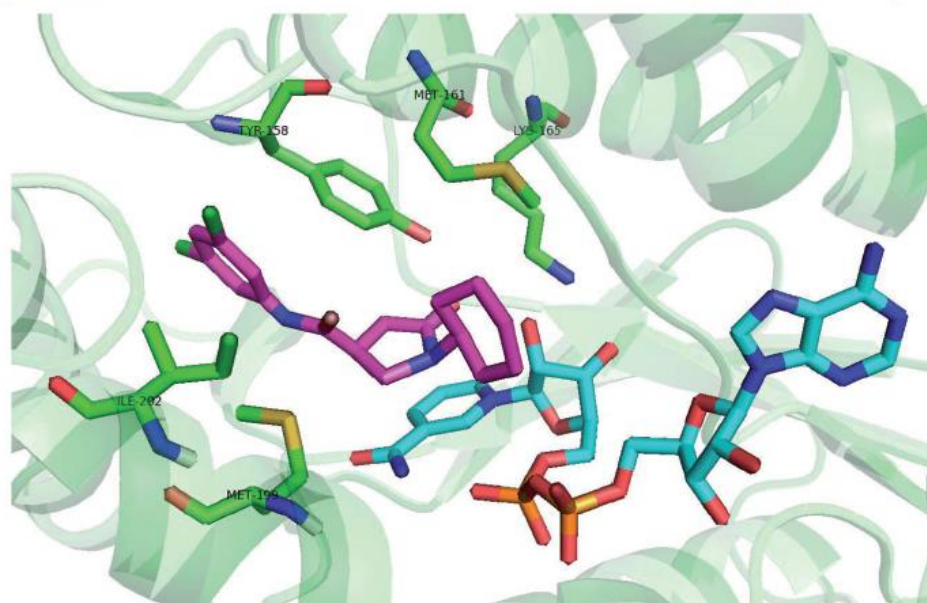
In 2003 Kuo and co-workers<sup>34</sup> presented results of high-throughput screening against InhA with two hits. Genz-8575 (**46**) and Genz-10850 (**45**) (pdb no. 1P44; Figure 8) showed promising activity against InhA. Moreover, they were active against both INH-sensitive and INH-resistant strains InhA. Reported IC<sub>50</sub> values against recombinant InhA values were of 160 nM for **45** and 2400 nM for **46**. These values are considerably higher compared with previously mentioned diphenyl-ethers. Ki values were determined suggesting non-competitive mechanism of inhibition. The crystallographic x-ray study was performed for **45** in complex with InhA. Despite the fact, that the structure of these compounds is very different from triclosan, the mechanism of inhibition is notably similar. Compound **45** carbonyl oxygen forms a hydrogen bond network with NAD<sup>+</sup> 2'-ribose hydroxyl and catalytic site Tyr 158. The bulky fluorenyl group is located in the substrate binding pocket forming a hydrophobic interactions with substrate binding loop residues Gly 96, Met 103, Phe 149, Met 155, Pro 156, Ala 157, Met 161, Pro 193, Ala 198, Ile 215 and Leu 218 (Scheme 4). Superimposition with triclosan reveals that A and B rings are overlaid with piperazine and indol of **45**. Triclosan phenolate group and **45** carbonyl form a similar hydrogen bond network with ribose and Tyr 158.

Triazole derivatives were synthesized in order to find novel group of inhibitors by replacing of diphenylether A-ring by triazole. The compounds with the general structure displayed at Figure 9 were assayed for their activity against mycobacterial InhA. Unfortunately, none of the compounds in this study showed any promising results. The best results were achieved with class b (Figure 9) compound bearing a nonyl substituent (**50**), however, it showed only 58% inhibition at 50 μM concentration. Good antimycobacterial activities compared in relation to poor InhA inhibition suggest presence of another target distinct from InhA<sup>35</sup>.

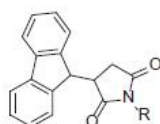
The series of class b derivatives (Figure 10) were consequently synthesized and evaluated for their effectivity against mycobacterial InhA. Some improvement in the inhibitory potency could be observed. More specifically, compounds with triazole core substituted with longer alkyl chains (C<sub>8</sub>–C<sub>12</sub>) showed better inhibition ranging between 58% and 75%. Docking studies suggest that binding mode of triazole inhibitors is similar to alkyl substituted diphenylethers, but the key interactions with Tyr 158 and ribose are considerably weaker. However, compared with IC<sub>50</sub> values of diphenylethers the triazole IC<sub>50</sub> values are insufficient and replacing phenyl core with triazole core does not seem to be effective approach<sup>36</sup>.

Pyrrolidine carboxamides (general structure displayed at Figure 11) are InhA inhibitors discovered by high-throughput screening of 30000 compounds presented by He and co-workers in 2006<sup>37</sup>. Compounds exhibiting at least 50% InhA inhibitory activity at 30 μM were labeled as hit compounds. Compounds identified in this study were active against mycobacterial InhA. Interestingly, none of the hits were active against *E. coli* FabI or *P. falciparum* FabI. The representative is 2,5-dimethyl derivative with IC<sub>50</sub> of 10 μM yet other compounds are reported to be inhibitors at submicromolar range. The derivatization of anilide ring reveals that lipophilic, electron withdrawing substituent in the positions 3 and 5, preferably Cl, Br, or CF<sub>3</sub>, is the most beneficial. More specifically, compounds **52** 3-Br, **53** 2-Me, **54** 3,5-Cl, and **55** 3-Br, 5-CF<sub>3</sub> have IC<sub>50</sub> of 0.89 μM, 0.97 μM, 0.39 μM and 0.85 μM, respectively. The binding mode is conserved for most of the non-covalent InhA inhibitors. Hydrogen bond network between pyrrolidine carbonyl, Tyr 158 and NAD<sup>+</sup> ribose is involved (pdb no. 2H7M; Scheme 5). The cyclohexyl ring forms a van der Waals interactions with Gly 96 and Phe 97. The substituents of anilide phenyl ring may contribute to inhibitory effect by forming the interactions with Tyr 158, Met 155 and Leu 218. On the other hand, superimposed poses of differently substituted phenyl rings are almost completely overlaid and this suggests, that these interactions are not crucial<sup>37</sup>.

Pyrrolidine diones (succinimides) are compounds reported by Matviuk and colleagues in 2013<sup>38</sup>. Based on the virtual screening of the succinimide compounds library 3-(9H-fluoren-9-yl)pyrrolidine-2,5-diones (Figure 12) were selected for further evaluation. These compounds are structurally very similar to **45** (Figure 8). The most potent inhibitors within this family are those with lipophilic either aromatic or aliphatic substituent bound to the pyrrolidine. Two classes could be distinguished: acyl substituted pyrrolidinediones and alkyl/aryl substituted pyrrolidinediones. Within the group of acyl substituted compounds the



Scheme 5. Pyrrolidine carboxamide derivative binding mode, pdb no 2H7M.

Figure 12. General structure of pyrrolidine-2,5-diones. R: acyl group, alkyl, aryl and  $\beta$ -amide.

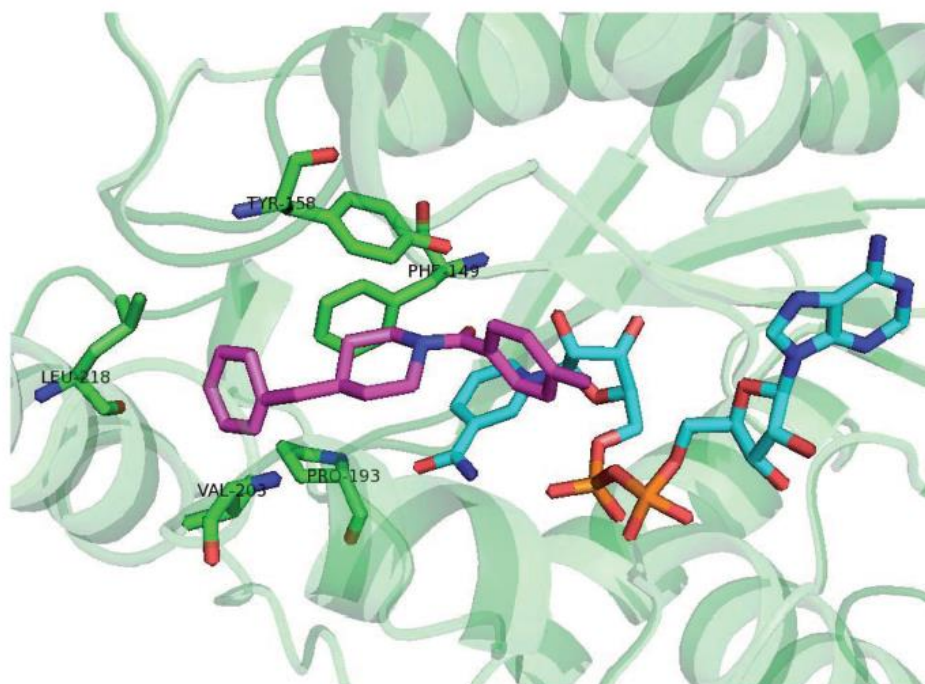
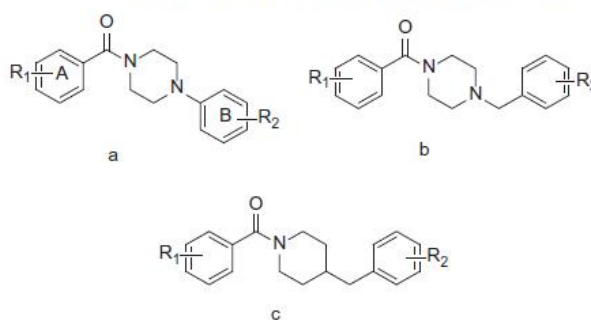
best results were achieved with benzoyl and nonanoyl substituted inhibitors **56** and **57**. Inhibition values at 50  $\mu$ M inhibitor concentration were 71% and 73%, respectively. Nine carbon atoms residue proved to be beneficial for inhibitory properties and nonyl substituted inhibitor showed 86% inhibition. Indolyethyl substituted inhibitor showed activity of 79% at 50  $\mu$ M. The dichlorophenyl substituted inhibitor **59** was the most promising compound evaluated at this study and showed inhibitory potency at 50  $\mu$ M higher than 95%. Further evaluation showed 31% inhibition at 5  $\mu$ M inhibitor concentration. The molecular docking study showed that 9*H*-fluoren attains similar pose as **45** as well as interaction with Tyr 158 and NAD<sup>+</sup> ribose. Despite the relatively poor inhibitory properties pyrrolidinediones show sufficient antitubercular activities. The majority of compounds showed better MIC compared with **45** whose poor antitubercular properties (MIC value of >40  $\mu$ M) are explained by poor membrane permeability. Replacing piperazine core of **45** with succinimide leads to compounds with improved antitubercular activities. Several potent InhA inhibitors such as benzoyl substituted were also potent inhibitors of mycobacterial cell growth (MIC value of 2  $\mu$ M). The most potent 3,5-dichlorophenyl inhibitor (**59**) is only moderate inhibitor of mycobacterial growth. On the other hand, compounds with very poor inhibitory

properties towards such as amide derivative bearing 3,5-dichlorophenyl moiety showed good potential to inhibit mycobacterial growth (MIC value of 4  $\mu$ M). InhA inhibition and MIC not being in correlation suggest, that InhA inhibition may not be the only mechanism of action<sup>38</sup>.

Consequently another series of 3-hetaryl pyrrolidine-2,5-diones were synthesized but comparison of inhibitory properties towards InhA suggest, that novel pyrrolidinediones mechanism of action is other than InhA inhibition<sup>39</sup>.

Similar high-throughput experimental design published by He and co-workers in 2006<sup>37</sup> led to Arylamides a novel direct InhA inhibitors class discovery<sup>40</sup>. The largest subgroup of presented compounds are those containing piperazine (Figure 13A and B) as a core amide fragment. Structure activity relationship study revealed, that the most favorable for InhA inhibition is small electron withdrawing substituent in the *meta* position ( $R_2$ ). The most successful compound in initial screening was structural type a  $R_1$ : 4-CH<sub>3</sub>;  $R_2$ : 3-Cl, compound **60** with IC<sub>50</sub> value of 3  $\mu$ M. This structure was consequently modified in order to yield more potent inhibitors. The electron-withdrawing nature of the group at the *meta* position of B-ring is an important determinant of activity, as many analogues with *para* or *ortho* substituents on B-ring were found to be inactive in the high-throughput screen. SAR study indeed revealed, that the most favorable for InhA inhibition is small electron withdrawing substituent in the B-ring *meta* position. Position of A-ring substituent seems to be also of importance. Transfer of the methyl substituent to other position of phenyl ring leads to the 3-fold decrease of inhibition potency. However, dimethyl derivatives ( $R_1$ : 3,4-CH<sub>3</sub>;  $R_2$ : 3-Cl and 3-CF<sub>3</sub>) compounds **61** and **62** were the compounds with the best inhibitory potency. Bulkier A-ring alkyls seemed to interfere with the binding within the active site and no further improvement could be observed. The insertion of one carbon atom had little effect on the activity and all the (Figure 13B and C) structure

Figure 13. General structures of arylamides  
 $R_1$ : small aliphatic or aromatic substituents  
 and  $R_2$ : Cl,  $CF_3$  and  $NO_2$ .



Scheme 6. Arylamides binding mode.

derivatives exhibited similar potency with  $IC_{50}$  values ranging from 5 to 14  $\mu$ M. Several 45 derivatives were also prepared. The best results were achieved with compound 64 which has indolyl cyclus reduced to phenyl. It showed 2-fold improvement compared with parent compound.

Crystallographic studies reveal the binding mode of arylamides very similar to all the previously mentioned inhibitor classes. Carbonyl oxygen forms a hydrogen bond network, which is extended to 2'-hydroxyl moiety of the  $NAD^+$  ribose. The B ring protrudes into the acyl binding pocket interacting with the hydrophobic residues of Phe 149, Pro 193, Leu 218 and Val 203.

In agreement with *in vitro* results, the *meta* B-ring substituent strengthens these interactions being able to fill the void between inhibitor and acyl binding pocket residues. Van der Waals interactions of the methyl A-ring substituent further stabilize the inhibitor pose (Scheme 6).

Two distinct computational modeling approaches were employed in the study of Pauli et al. in order to identify novel potent InhA inhibitors<sup>41</sup>. Structure based pharmacophore generation and docking using four established docking programs were used in this experimental setup. A database containing 999853 entries was screened. First approach, the pharmacophore based



search employed 36 known wild type or resistance based crystal InhA structures. The structural analysis of InhA in complex with the ligands bound to the substrate binding pocket indicated key amino acid residues that might be involved in the molecular recognition process. On that basis, a four-point 3-D pharmacophore model was developed. UNITY-3D flexible search was used to screen the library. High scored molecules, which matched the pharmacophore points were selected and subsequently docked into 1P44 derived InhA. The final selection of the molecules to be tested *in vitro* for its inhibitory activity against InhA was made according to *in silico* results. Structures of the *in vitro* evaluated compounds are displayed at Figure 14.

Second approach employed in order to identify novel potent InhA inhibitors was exhaustive molecular docking using various docking algorithms. Docking study was performed using widely used docking software: GOLD (CCDC, Cambridge, United Kingdom), Autodock (Scripps Research Institute, La Jolla, CA) and FlexX (BioSolveIT, Sankt Augustin, Germany). Protein receptor chosen for this study was 1P44 characterized by its wide open substrate binding loop conformation. Molecular dataset chosen was the same as the one used in first approach. First selection was performed by GOLD. 100 top scored molecules was then submitted to other programs using same parameters.

Molecules submitted to *in vitro* evaluation are summarized in Figure 15. *In vitro* evaluation showed the poor inhibitory properties of these compounds. The best evaluated compound 67 showed  $IC_{50}$  value of  $24\mu M$ .

Alternative approach for direct inhibition of InhA including allosteric modulators of InhA binding outside the active site was introduced by Shirude and colleagues together with AstraZeneca. Based on the previous research of potent direct InhA inhibitors with good antimycobacterial activities<sup>42</sup>, methyl-thiazoles were introduced. The structures of novel methyl-thiazoles are displayed at Figure 16. Methyl-thiazole series are characterized by to-date unknown mode of inhibition. The binding mode of methyl-thiazoles is completely distinct from other inhibitor groups. It includes a ‘‘Tyr 158 out’’ InhA conformation and neutrally charged molecule, which authors call ‘‘warhead’’. Hydrophilic properties of methyl-thiazoles allow the favorable pharmacokinetic profile resulting in good antimycobacterial activity<sup>43</sup>. Isothermal titration calorimetry, surface plasmon resonance and other experiments showed, that difluorophenyl lead structure (68) binds to InhA with both oxidized and reduced cofactor. However, it shows weak binding towards  $NAD^+$  bound form and tight binding (1000-fold increased affinity) to  $NADH$  bound InhA. This experiment also suggests,

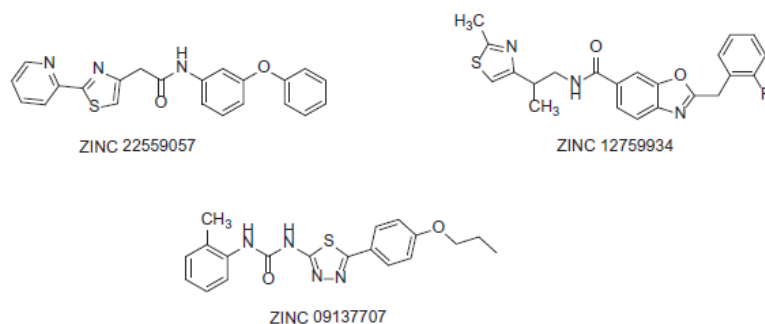


Figure 14. Compounds selected from Pharmacophore modeling study.

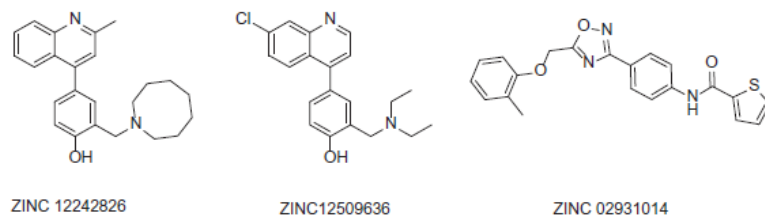
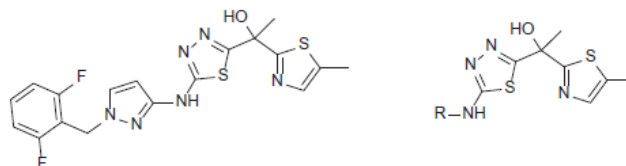
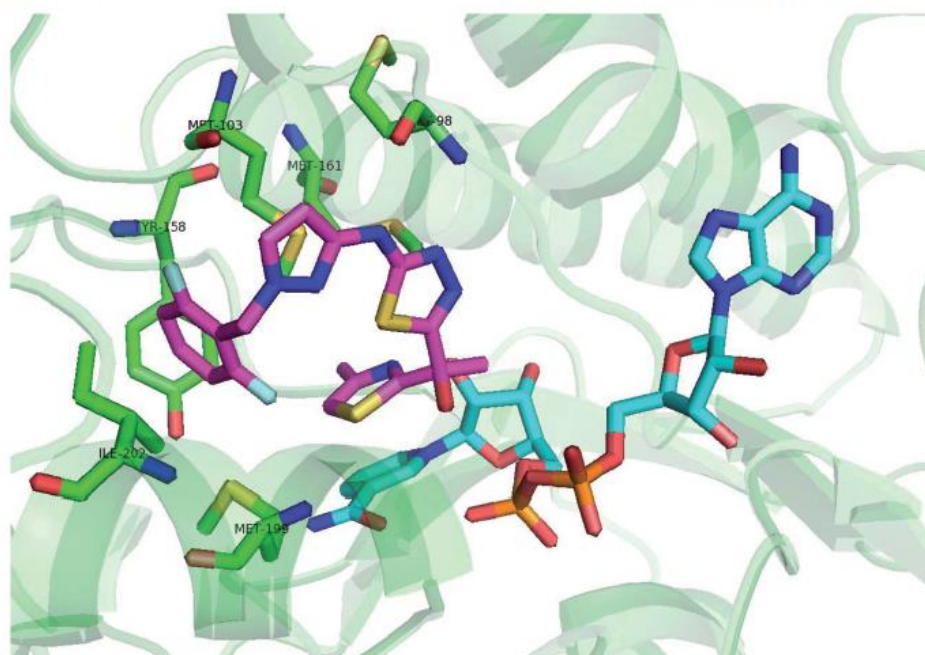


Figure 15. Compounds selected by exhaustive molecular docking published by Pauli et al.

Figure 16. Methyl-thiazole lead structure and its derivatives published by Shirude et al.





Scheme 7. Methyl-thiazole "Tyr158 out" binding mode.

that lead methyl-thiazole structure acts as noncompetitive inhibitor. *In vitro* results show a good correlation between InhA inhibition and MIC. The crystal structures with InhA (pdb no. 4BQP) confirm the distinct mechanism of inhibition. The methyl-thiazole group engages with nicotinamide and ribose. Thiazole ring stacks itself *via*  $\pi$ - $\pi$  interactions with nicotinamide ring. Thiazole nitrogen forms a hydrogen bond with ribose hydroxyl. Uniquely among the InhA inhibitors, the methyl group of methyl-thiazole forces Tyr 158 into "flipped-out" conformation preventing it to take "flipped-in" conformation observed with the most competitive InhA inhibitors. In this binding mode Tyr 158 adopts the conformation similar to apo form of the enzyme. Additionally hydrogen bond is formed between Met 98 backbone amide and thiazazole nitrogen. This interaction allows difluorophenyl ring enter the hydrophobic pocket. Thiadiazole, pyrazole and difluorophenyl all come into close proximity of Met 103 forming various van der Waals interactions. In contrast to most of the competitive inhibitors with "Tyr 158 in" conformation the inhibitor binding in "Tyr 158 out" conformation allows to accept hydrogen bond from ribose hydroxyl, but remains uncharged (Scheme 7).

### Conclusion

INH resistance frequently observed at MDR-TB strains is usually associated with KatG alterations. From this point of view the development of novel direct inhibitors bypassing the KatG activation is a rational approach.

In this review we present the summary of direct InhA inhibitors introduced in the past 10 years. Some inhibitors exhibit better *in vitro* inhibitory potency compared with triclosan and

INH. The most prominent of those are diphenyl ethers with  $IC_{50}$  values at nanomolar range and  $K_i$  values at subnanomolar range. *Ortho* substituted diphenyl ethers such as PT70 (introduced by Luckner and colleagues)<sup>42</sup> not only showed high inhibitory potency, but were also proven to have slow onset, tight binding mechanism of inhibition. Low  $K_i$  values (3500-fold improvement compared with INH, also a tight binding inhibitor) show very high affinity to InhA molecule. Such inhibitors present a good promise for future development. Drawback of novel diphenyl ethers lies in their less than optimal pharmacokinetics. High lipophilicity is usually reported.

Other inhibitor groups were not reported to possess inhibitory activity comparable to the most potent diphenyl ethers with the exception of methyl-thiazoles, which were reported to have  $IC_{50}$  values at nanomolar and some possibly at subnanomolar range.

Closer insight into mechanism of inhibition reveals that this mechanism is for the most of inhibitors very similar. Molecule with InhA inhibitory properties always contains some electronegative moiety, which creates the crucial hydrogen bond with Tyr 158 hydroxyl. This hydrogen bond network is also extended to 2'-hydroxyl group of NAD<sup>+</sup> ribose. This electronegative group is usually in close proximity with cyclic non-saturated or aromatic system which interacts *via*  $\pi$ - $\pi$  stacking with NAD<sup>+</sup> pyridine. Exception is again presented by methyl thiazoles, whose crystallographic studies reveal novel atypical "Tyr 158 out" mechanism.

Currently known InhA inhibitors show sufficient activity against their target. However, inhibitory properties frequently are not in correlation with antimycobacterial and *in vivo* results. Further development should be focused on compounds with better pharmacokinetic profile and membrane penetration.

### Declaration of interest

The authors report no declarations of interest. This work was supported by project no. CZ.1.07/2.3.00/20.0235. The Czech Ministry of Education, Youth and Sports project SVV 2014-260-062 is also acknowledged.

### References

- World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2013 [Online]. Geneva: WHO; 2013. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf?ua=1).
- Velasquez GE, Becerra MC, Gelmanova IY, et al. Improving outcomes for multidrug-resistant tuberculosis: aggressive regimens prevent treatment failure and death. *Clin Infect Dis* 2014;59:9–15.
- Gandi NR, Moll A, Sturm AW, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006;368:1575–80.
- Rawat R, Whitty A, Tonge PJ. The isoniazid-NAD adduct is a slow, tight-binding inhibitor of InhA, the *Mycobacterium tuberculosis* enoyl reductase: adduct affinity and drug resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:13881–6.
- Vale N, Gomes P, Santos HA. Metabolism of the antituberculosis drug ethionamide. *Curr Drug Metabol* 2013;14:151–8.
- Barry 3rd CE, Lee RE, Mduli K, et al. Mycolic acids: structure, biosynthesis and physiological functions. *Prog Lipid Res* 1998;37:143–79.
- Vilcheze C, Baughn AD, Tufariello J, et al. Novel inhibitors of InhA efficiently kill *Mycobacterium tuberculosis* under aerobic and anaerobic conditions. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:3889–98.
- Masengo-Tiassé RP, Cronan JE. Diversity in enoyl-acyl carrier protein reductases. *Cell Mol Life Sci* 2009;66:1507–17.
- Rozwarski DA, Vilcheze C, Sugantino M, et al. Crystal structure of the *Mycobacterium tuberculosis* enoyl-ACP reductase, InhA, in complex with NAD<sup>+</sup> and a C16 fatty acyl substrate. *J Biol Chem* 1999;274:15582–9.
- Parikh S, Moynihan DP, Xiao G, Tonge PJ. Roles of tyrosine 158 and lysine 165 in the catalytic mechanism of InhA, the enoyl-ACP reductase from *Mycobacterium tuberculosis*. *Biochem* 1999;38:13623–34.
- Lu XY, Huang K, You QD. Enoyl acyl carrier protein reductase inhibitors: a patent review (2006–2010). *Expert Opin Ther Patents* 2011;21:1007–22.
- Tonge PJ, Kisker C, Slayden RA. Development of modern InhA inhibitors to combat drug resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Curr Top Med Chem* 2007;7:489–98.
- Maresca A, Vullo D, Scozzafava A, et al. Inhibition of the  $\beta$ -class carbonic anhydrases from *Mycobacterium tuberculosis* with carboxylic acids. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2013;28:392–6.
- Maresca A, Scozzafava A, Vullo D, Supuran CT. Dihalogenated sulfanilamides and benzolamides are effective inhibitors of the three  $\beta$ -class carbonic anhydrases from *Mycobacterium tuberculosis*. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2013;28:384–7.
- Maresca A, Carta F, Vullo D, Supuran CT. Dithiocarbamates strongly inhibit the  $\beta$ -class carbonic anhydrases from *Mycobacterium tuberculosis*. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2013;28:407–11.
- Pan P, Tonge PJ. Targeting InhA, the FASII enoyl-ACP reductase: SAR studies on novel inhibitor scaffolds. *Curr Top Med Chem* 2012;12:672–93.
- McMurry LM, Oethinger M, Levy SB. Triclosan targets lipid synthesis. *Nature* 1998;394:531–2.
- Ward WH, Holdgate GA, Rowsell S, et al. Kinetic and structural characteristics of the inhibition of enoyl (acyl carrier protein) reductase by triclosan. *Biochem* 1999;38:12514–25.
- Pidugu LS, Kapoor M, Surolia N, et al. Structural basis for the variation in triclosan affinity to enoyl reductases. *J Mol Biol* 2004;343:147–55.
- Jones RD, Jampani HB, Newman JL, Lee AS. Triclosan: a review of effectiveness and safety in health care settings. *Am J Infect Control* 2000;28:184–96.
- Freundlich JS, Wang F, Vilcheze C, et al. Triclosan derivatives: towards potent inhibitors of drug-sensitive and drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Chem Med Chem* 2009;4:241–8.
- Sullivan TJ, Truglio JJ, Boyne ME, et al. High affinity InhA inhibitors with activity against drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *ACS Chem Biol* 2006;1:43–53.
- Betts JC, McLaren A, Lennon MG, et al. Signature gene expression profiles discriminate between isoniazid-, thioamycin-, and triclosan-treated *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2903–13.
- Copeland RA, Pompliano DL, Meek TD. Drug-target residence time and its implications for lead optimization. *Nat Rev Drug Disc* 2006;5:730–9.
- Boshoff HI, Myers TG, Copp BR, et al. The transcriptional responses of *Mycobacterium tuberculosis* to inhibitors of metabolism: novel insights into drug mechanisms of action. *J Biol Chem* 2004;279:40174–84.
- Boyne ME, Sullivan TJ, am Ende CW, et al. Targeting fatty acid biosynthesis for the development of novel chemotherapeutics against *Mycobacterium tuberculosis*: evaluation of A-ring-modified diphenyl ethers as high-affinity InhA inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3562–7.
- am Ende CW, Knudson SE, Liu N, et al. Synthesis and in vitro antimycobacterial activity of B-ring modified diaryl ether InhA inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 2008;18:3029–33.
- Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliver Rev* 2001;46:3–26.
- Freundlich JS, Anderson JW, Sarantakis D, et al. Synthesis, biological activity, and X-ray crystal structural analysis of diaryl ether inhibitors of malarial enoyl acyl carrier protein reductase. Part 1: 4'-substituted triclosan derivatives. *Bioorg Med Chem Lett* 2005;15:5247–52.
- Lu H, England K, am Ende C, et al. Slow-onset inhibition of the FabI enoyl reductase from *francisella tularensis*: residence time and in vivo activity. *ACS Chem Biol* 2009;4:221–31.
- Lackner SR, Liu N, am Ende CW, et al. A slow, tight binding inhibitor of InhA, the enoyl-acyl carrier protein reductase from *Mycobacterium tuberculosis*. *J Biol Chem* 2010;285:14330–7.
- Lu H, Tonge PJ. Drug-target residence time: critical information for lead optimization. *Curr Opin Chem Biol* 2010;14:467–74.
- Pan P, Knudson SE, Bommineni GR, et al. Time-dependent diaryl ether inhibitors of InhA: structure-activity relationship studies of enzyme inhibition, antibacterial activity, and in vivo efficacy. *Chem Med Chem* 2014;9:776–91.
- Kuo MR, Morbidoni HR, Alland D, et al. Targeting tuberculosis and malaria through inhibition of enoyl reductase. *J Biol Chem* 2003;278:20851–9.
- Menendez C, Gau S, Lherbet C, et al. Synthesis and biological activities of triazole derivatives as inhibitors of InhA and antituberculosis agents. *Eur J Med Chem* 2011;46:5524–31.
- Menendez C, Chollet A, Rodriguez F, et al. Chemical synthesis and biological evaluation of triazole derivatives as inhibitors of InhA and antituberculosis agents. *Eur J Med Chem* 2012;52:275–83.
- He X, Alian A, Stroud R, Ortiz de Montellano PR. Pyrrolidine carboxamides as a novel class of inhibitors of enoyl acyl carrier protein reductase from *Mycobacterium tuberculosis*. *J Med Chem* 2006;49:6308–23.
- Matviuk T, Rodríguez F, Saffon N, et al. Design, chemical synthesis of 3-(9H-fluoren-9-yl)pyrrolidine-2,5-dione derivatives and biological activity against enoyl-ACP reductase (InhA) and *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur J Med Chem* 2013;70:37–48.
- Matviuk T, Mori G, Lherbet C, et al. Synthesis of 3-heteryl substituted pyrrolidine-2,5-diones via catalytic Michael reaction and evaluation of their inhibitory activity against InhA and *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur J Med Chem* 2014;71:46–52.
- He X, Alian A, Ortiz de Montellano PR. Inhibition of the *Mycobacterium tuberculosis* enoyl acyl carrier protein reductase InhA by arylamides. *Bioorg Med Chem* 2007;15:6649–58.
- Pauli I, dos Santos RN, Rostirolla DC, et al. Discovery of new inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* InhA enzyme using virtual screening and a 3D-pharmacophore-based approach. *J Chem Inf Model* 2013;53:2390–401.
- Castro PJ, Fernandez MR, Fernandez VEP, et al. 3-Amino-pyrazole derivatives useful against tuberculosis. Patent no.: WO2012049161 A1. Google Patents; 2012. Available from: <http://www.google.com/patents/WO2012049161A1?cl=fr>.
- Shirude PS, Madhavapeddi P, Naik M, et al. Methyl-thiazoles: a novel mode of inhibition with the potential to develop novel inhibitors targeting InhA in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Med Chem* 2013;56:8533–42.

8.6.

Jirásková, J.; Ondrejček, P.; Wolaschka, T.; Řehula, M.; Rabišková, M., Aplikační možnosti disoluční metody s průtokovou celou. *Chemické Listy* **2015**, *109* (1), 34-40. ISSN 1213-7103

IF = 0,272

## APLIKAČNÍ MOŽNOSTI DISOLUČNÍ METODY S PRŮTOKOVOU CELOU

JOHANA JIRÁSKOVÁ<sup>a</sup>, PAVEL ONDREJČEK<sup>a</sup>,  
TOMÁŠ WOLASCHKA<sup>b</sup>, MILAN  
ŘEHULA<sup>a</sup> a MILOSLAVA RABIŠKOVÁ<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Katedra farmaceutické technologie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, <sup>b</sup>Katedra farmaceutické technologie, Univerzita veterinářského lékařství a farmacie, Komenského 73, 041 81 Košice  
rabiskom@faf.cuni.cz

Došlo 5.6.14, přijato 22.9.14.

Klíčová slova: zkouška disoluce, průtoková cela, nanočástice, stenty, implantáty, inhalační léky

## Obsah

1. Úvod
2. Metoda s průtokovou celou
3. Modifikace metody s průtokovou celou
  - 3.1. Průtoková cela pro hodnocení parenterálních přípravků s řízeným uvolňováním léčiva
  - 3.2. Průtoková cela pro hodnocení inhalačních přípravků
4. Závěr

## 1. Úvod

Disoluční (rozpuštěcí) studie jsou jednou z hlavních charakteristik lékových forem s řízeným uvolňováním léčiva. Stanovuje se jimi uvolňování léčivé látky z lékové formy v předepsané kapalině (disoluční médium, disoluční roztok) a v předepsaném čase. Přestože se používají zejména k hodnocení kvality léčivých přípravků, odhaduje se na základě jejich výsledků také biologická dostupnost léčivé látky *in vivo* (korelace *in vitro/in vivo*) a bioekvivalence generických léků, tj. používají se ke stanovení shody s danými požadavky na disoluci, která se hodnotí na základě faktorů podobnosti a rozdílnosti. Zkouška disoluce se při vývoji nových léčivých přípravků používá i k odhadu chování lékové formy v organismu. Předpověď terapeutické účinnosti na základě korelace výsledků *in vitro/in vivo* je však často velmi obtížná pro složitost procesů absorpce a distribuce léčiva k místu jeho působení v organismu. Přesto může tato zkouška poskytnout cennou informaci o biologické dostupnosti léku. Zkušenost ukazuje, že pokud se našel medicínsky významný rozdíl v biologické

dostupnosti léčiv z různých přípravků, byl právě disoluční test efektivní metodou při jeho zjištění. Disoluční testy jsou velmi důležité zejména tehdy, když je rychlost rozpouštění léčivé látky limitujícím stupněm pro její absorpci. Proto se tyto testy používají jako významná lékopisná kontrolní metoda a jsou často nezbytnou částí registrační dokumentace léku<sup>1</sup>.

První zmínku o disoluci učinili již Noyes a Whitely v roce 1897 a v roce 1900 publikovali Brunner a Tolloczko závislost disoluce na rychlosti míchání roztoku, teplotě, disolučním médiu a uspořádání disolučního přístroje<sup>2</sup>. V roce 1970 byla metoda rotujícího košíčku zavedena do amerického lékopisu (USP XVIII) a osm let poté USP zveřejňuje podmínky pro provádění disolučních testů pro tablety s prodlouženým uvolňováním léčiva. Zavedení se další disoluční metoda s míchadlem, která se stává nejužívanější disoluční metodou nejen pro perorální, ale také pro transdermální lékové formy. Jako alternativní postup byl v roce 1981 navržen přístroj s průtokovou celou využitelný zejména pro špatně rozpustné léčivé látky. Metoda se stala lékopisnou v roce 1990.

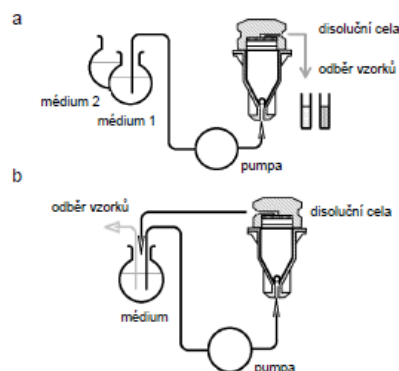
V současné době se disoluce léčivých přípravků stanovuje v jednom ze čtyř přístrojů uvedených v platném lékopise, tj. přístroje s košíčkem, pádlem (míchadlem), vratným válcem a průtokovou celou. Při stanovení disoluce léčivé látky je vždy třeba specifikovat použitý přístroj, složení, objem a teplotu disolučního roztoku, rychlost otáčení nebo průtok disoluční kapaliny; dobu, metodu a množství zkoušeného roztoku pro vzorkování nebo podmínky průběžného sledování, metodu analýzy a kritéria přijatelnosti. V určeném časovém intervalu se vzorky rozpouštěného léčiva odebírají a nahrazují stejným objemem čerstvého disolučního roztoku 37 °C teplého, případně se počítá s jeho úbytkem. Při použití automatického zařízení pro odběr vzorků on-line se disoluční kapalina vrací zpět do nádoby a není nutné ji doplňovat<sup>3</sup>.

Od zavedení metody průtokové cely do lékopisů našla metoda četná další využití. Tento článek uvádí současně možnosti využití průtokové cely k testování disoluce léčivých látek samotných, jejich uvolňování z lékových forem i modifikace využitelné pro speciální aplikace. V článku se dočkáte názvosloví platného českého lékopisu.

## 2. Metoda s průtokovou celou

Systém se skládá z rezervoáru obsahujícího disoluční médium a peristaltické nebo pulzní pístové pumpy, která vlní médium do vertikálně umístěné průtokové cely s léčivou látkou nebo lékovou formou za standardních teplotních podmínek. Schéma zapojení představuje obr. 1.

Jak již bylo naznačeno v úvodu, byla tato metoda navržena pro špatně rozpustné léčivé látky a pro perorální



Obr. 1. Schéma přístroje s průtokovou celou: a) otevřený systém; b) uzavřený systém.

lékové formy s řízeným uvolňováním léčiva, u kterých je důležité zachování „sink“ podmínek při disoluci. Tyto „sink“ podmínky (z anglického slova sink = výlevka) zohledňují nulovou nebo nízkou koncentraci léčivé látky v disolučním médiu v průběhu experimentu tak, aby nedocházelo ke změně koncentračního gradientu a ovlivnění procesu disoluce. USP doporučuje, aby maximální koncentrace léčivé látky v disolučním médiu byla nejméně třikrát nižší než koncentrace jejího nasyceného roztoku<sup>4</sup>. Některé publikace dokonce doporučují maximální koncentraci nižší než 10 % koncentrace nasyceného roztoku<sup>5</sup>.

Pro špatně rozpustné léčivé látky je disoluce limitujícím stupněm pro rychlost jejich absorpce. Na základě rozpustnosti maximální dávky léčivé látky ve vodě a její střední permeability byl Amidonem<sup>6</sup> zaveden v roce 1995 biofarmaceutický klasifikační systém, který rozděluje léčivé látky do 4 tříd. Léčivá látka se považuje za vysoce rozpustnou, pokud se její nejvyšší léčebná dávka rozpustí ve 250 ml vodného pufru (pH 1–7,5) a vysoce vstřebatelná je tehdy, pokud se vstřebá nejméně z 90 %. Naneštěstí počet léčivých látek náležejících do II. třídy, tj. mezi látky s nízkou rozpustností ve vodě, avšak s vysokou permeabilitou, stále stoupá<sup>7</sup> a odhaduje se na 50–60 % (cit.<sup>8</sup>). Pro limitovaný objem média v přístrojích s rotujícím košíčkem a s míchadlem je zkouška disoluce ve vodném médiu při fyziologické hodnotě pH problematická. Z toho důvodu se do disolučních médií přidávají povrchově aktivní látky, které mohou zvýšit hydrofilitu lékové formy, působit jako smáčedla a zvýšit micelární solubilizaci<sup>9</sup>. Jejich použití však může být komplikované u léčivých přípravků s řízeným uvolňováním léčiva, které jsou často založeny na polymerech. Některé z těchto látek, např. často používané celulosové deriváty, mohou s tenzidy interagovat za zvýšení viskozity<sup>10</sup>, což může zapříčinit zpomalené uvolňování léčiva. Proto použití povrchově aktivních látek

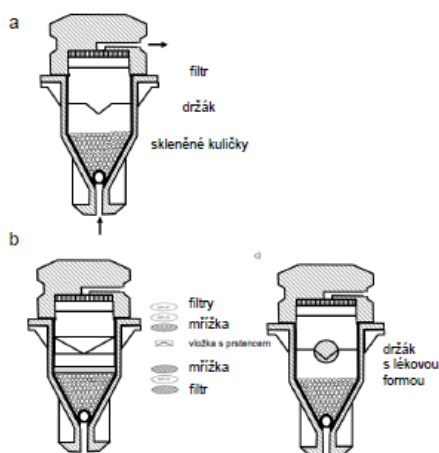
u disolučních zkoušek těchto přípravků není vždy nejlepším řešením. Zvýšení rozpustnosti léčivých látek lze dosáhnout také přidáním kosolventů (např. ethanolu, glycerolu nebo propylenglykolu) do disolučního média<sup>11</sup>. Kosolventy jsou užitečné tehdy, pokud molekula neobsahuje ionizovatelné skupiny a nemůže být solubilizována úpravou pH disolučního média<sup>12</sup>. Jejich přidání do média nemá však žádný vztah k fyziologickým podmínkám, ve kterých se léčivá látka rozpouští<sup>13</sup>, vzrůst disoluce pak může být i následkem interakce mezi složkami lékové formy a kosolventem v disolučním médiu<sup>14</sup>.

„Sink“ podmínky lze udržet při disolučních zkouškách pomocí průtokové cely, kterou proudí neustále čerstvé disoluční médium s nulovou koncentrací léčiva. Výhodou průtokové cely je také možnost použít několik médií v průběhu jediného experimentu, a tak potenciálně zabezpečit lepší simulaci podmínek v trávicím traktu<sup>15</sup>. Tento tzv. otevřený systém (obr. 1a) je výhodný právě pro léčivé látky s problematickou rozpustností ve vodě<sup>16</sup>. Systém má určitý vztah k fyziologickým podmínkám v trávicím traktu a napodobuje tak do jisté míry absorpci do systémové cirkulace<sup>17</sup>. Na druhé straně může být použití tohoto systému v delším časovém intervalu finančně náročné, zejména při použití drahých biorelevantních médií, tj. médií odpovídajících lépe fyziologickým podmínkám živého organismu<sup>18</sup>. Druhou možností přístroje je využití uzavřené konfigurace (obr. 1b), kde médium koluje v jednom systému během celé analýzy.

K úpravě průtoku média a vyloučení turbulentního proudění se používají skleněné kuličky umístěné ve spodní části cely u vstupu média<sup>19,20</sup>. Roztok s uvolněnou látkou vystupuje horní částí buňky, ve které je umístěn filtr. U filtru je důležitá vhodná velikost pórů tak, aby filtr nepropustil nerozpouštěné částice a současně nevyvíjel zpětný tlak směrem dovnitř cely a neovlivňoval tak disoluční proces<sup>21</sup>. Rozpouštěná látka se nesmí na filtr adsorbovat (obr. 2a, schéma průtokové cely).

Metoda s průtokovou celou se může použít při hodnocení vlastností léčivé látky, při charakterizaci generických léků<sup>22</sup>, vývoji lékových forem s řízeným uvolňováním léčiva nebo pro stanovení uvolňování léčivých látek z lipofilních lékových forem jako jsou čípky. Celu lze také modifikovat a použít pro hodnocení parenterálně podávaných přípravků s řízeným uvolňováním léčiva; o jejím využití se uvažuje i při hodnocení přípravků určených k inhalaci.

Rychlost rozpouštění (disoluce) čistých látek může být ovlivněna vlastnostmi pevné fáze, jako jsou vzhled krystalů, velikost částic, specifický povrch, polymorfie apod. Tato zdánlivá disoluce se vztahuje k čisté látce a umožňuje optimalizaci proměnných včetně distribuce velikosti částic, porovnání různých šarží léčivých látek s rozdílnými fyzikálně chemickými vlastnostmi nebo odhalení příčiny rozdílného disolučního chování potenciálně bioekvivalentních přípravků. K hodnocení se používá cela s vločkou ke stanovení disoluce prášků (obr. 2b). K hodnocení disoluce pevných lékových forem, např. tablet, se léková forma uchytí ve vloženém držáku (obr. 2c).



Obr. 2. Schéma průtokové cely (a), cela pro stanovení disoluce prášků (b) a tablet (c)

Upravená dvoukomorová cela se používá pro hodnocení tuhých lipofilních lékových forem, jakými jsou např. čípky (obr. 3). Cela byla navržena k oddělení rozpuštěného léčiva od roztaveného základu. Skládá se ze tří vzájemně spojitelných, průhledných částí. Dolní část obsahuje dvě sousedící komůrky napojené na průtokové zařízení. Disoluční médium protéká přes komůrku A a horní část přetéká do komůrky B, kde stéká do otvoru o malém průměru, a odtud proudí opět vzhůru k filtračnímu zařízení. Ve střední části cely je dutina C, ve které se hromadí lipofilní pomocné látky. Ty, vzhledem ke své nižší hustotě ve srovnání s vodným pufrem, plavou na povrchu disolučního média. Kovová mřížka slouží jako hrubý filtr. Horní část cely obsahuje filtrační jednotku. Výhoda cely spočívá v oddělení lipofilních látek od roztoku léčiva v pufru a tím i k usnadnění stanovení jeho obsahu některou z vhodných analytických metod. Metoda byla nedávno zavedena do lékopisů také pro měkké tobolky s obsahem lipofilních roztoků léčiv.

### 3. Modifikace metody s průtokovou celou

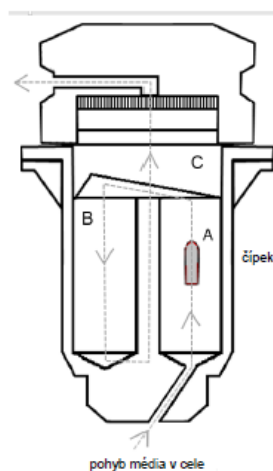
#### 3.1. Průtoková cela pro hodnocení parenterálních přípravků s řízeným uvolňováním léčiva

Disoluční metody byly původně vyvinuty pro perorální přípravky s řízeným uvolňováním léčiva a později též k hodnocení transdermálních náplastí. V posledních letech však stoupá počet parenterálních léků s řízeným uvolňováním léčiva díky novým technologiím i rostoucímu počtu

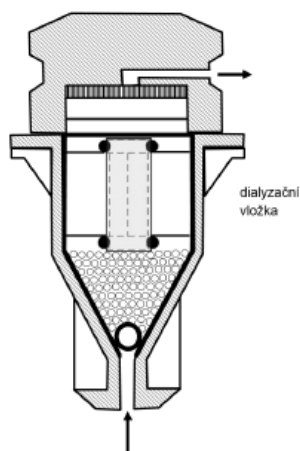
nových léčivých látek, které nelze spolehlivě transportovat na místo účinku perorální cestou podání. Lékové formy navrhované pro tyto účely jsou různorodé a různá jsou také místa, kde mají léčivo uvolnit a působit. V závislosti na zamýšleném účinku, mohou být tyto parenterální léky aplikovány do žíly, svalu, podkoží nebo kloubu, mohou být implantovány do nádorové tkáně, do oka, zubů, kosti nebo cév. Účinek pak může být buď celkový (systémový) nebo místní. Lékové formy používané k těmto účelům mohou mít podobu tyčinek, lipofilních roztoků nebo disperzních systémů (mikročástečky, nanočástice, lipozomy, emulze, suspenze), které mohou *in situ* vytvářet gely nebo pevné útvary, cementy nebo mohou mít podobu léčivem obalených prostředků, např. stentů<sup>23–25</sup>.

Z uvedeného výčtu je zřejmé, že také disoluční zkoušky by měly pokrýt různorodost lékových forem i rozdílnost aplikačních míst. V současné době však neexistuje žádná standardní lékopisná disoluční metoda pro parenterální léky s řízeným uvolňováním léčiva. Vzhledem k nedostupnosti tkáňových koncentrací uvolněných léčivých látek z humánních studií by byla charakterizace těchto lékových forem velmi žádoucí, protože plazmatické profily nemohou poskytnout veškeré potřebné informace a údaje ze zvířecích modelů lze těžko pro jejich odlišnost k předpovědi chování v lidském organismu použít.

Vzhledem k tomu, že se při návrhu metod dává spíše přednost modifikacím stávajících lékopisných metod než vývoji zcela nových metod zejména pro vysoký stupeň standardizace a obecně k jejich přijatelnosti regulačními autoritami, existuje snaha využít metody založené na průtokových celách<sup>26,27</sup>.



Obr. 3. Schéma průtokové cely pro lipofilní lékové formy



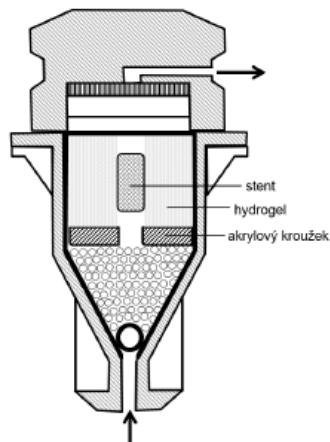
Obr. 4. Schéma průtokové cely pro hodnocení disoluce léčiva z mikro- a nanočásticových systémů

Disoluční metody mohou být modifikovány na fyziologické podmínky pomocí úpravy médií (složení, objem, teplota) nebo úpravou přístroje. U parenterálních přípravků cirkulujících cévním systémem jsou média hlavními fyziologickými faktory a přístroj při předpokladu standardizovaných a reprodukovatelných hydrodynamických podmínek může mít na uvolňování léčivé látky menší vliv.<sup>28</sup>

Důležitým parametrem je umístění lékové formy uvnitř cely: u částicových systémů (mikročástečky, nanočástice apod.) hrozí agregace částic, změna velikosti povrchu vystaveného rozpouštění a ovlivnění disoluce. Řešením může být úplné vyplnění cely skleněnými kuličkami, rozptýlení mikročástic mezi nimi a udržení tak jejich odděleného stavu.<sup>29</sup> Velmi malé částice však mohou procházet filtry. K testování disoluce je proto třeba použít membrán s velmi jemnými póry, které umožní difuzi uvolněné léčivé látky, ale zabrání průchodu částic s velikostí v nm. Nedávno byla zveřejněna zdokonalená průtoková cela umožňující hodnocení uvolňování léčiv z mikro- a nanočástic s dialyzační vložkou (obr. 4)<sup>30,31</sup>. Velká pozornost se musí věnovat výběru dialyzační membrány tak, aby přes membránu mohly volně procházet molekuly léčivé látky, ale aby se zabránilo průchodu nanočástic<sup>32,33</sup>. Póry v dialyzační membráně by měly být asi 100× větší než molekula léčivé látky<sup>34</sup>. Důležité je, aby se léčivo nevázalo na membránu<sup>35</sup>. Kombinace metody s dialyzační membránou byla schopná rozlišit disoluční profily tří typů lipozomů a je tak využitelná pro nanosuspenze, lipozomy, emulze nebo suspenze. Významným faktorem je rovněž rychlost průtoku média celou, která je lékopisem stanovena na 4, 8 nebo 16 ml min<sup>-1</sup> (cit.<sup>36</sup>).

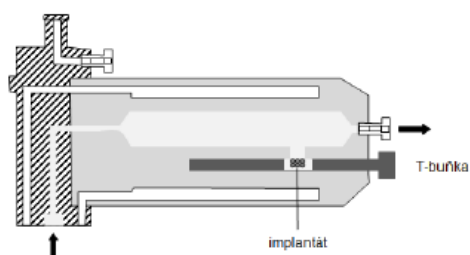
Metoda s průtokovou celou je použitelná i při hodnocení uvolňování léčivé látky ze stentů, které jsou složeny z tubulární síťovité struktury obalené léčivem<sup>26,37,38</sup>. Úlohou stentu je udržet fyziologický průchod např. zúžených cév a uvolněné léčivo má terapeuticky působit na okolní tkáň. Při testování disoluce léčiva ze stentů musí být průtok média přizpůsoben podmínkám *in vivo*, např. koronárním cévám (průtok krve 35 ml min<sup>-1</sup>), kam se nejčastěji umísťují<sup>39</sup>. Po zavedení do cévy stent stlačením zvětší průměr zúžené části cévy a umožní zlepšení krevního oběhu. Vnější část stentu se tak dotýká cévní stěny, zatímco jeho vnitřní části protéká krev<sup>40</sup>. Důležitým parametrem je umístění stentu. Doporučuje se fixovaná pozice vzhledem k tendenci stentů plavat<sup>28</sup>. K napodobení fyziologických podmínek se na vnitřní stranu průtokové cely doporučuje umístit hydrogelová vložka představující stěnu cévy<sup>41</sup>, zatímco vnitřek obsahuje stent s léčivem a volný prostor, kterým může proudit disoluční médium (obr. 5).

Pro parenterální přípravky, které se aplikují do tkání nebo jiných míst v těle, je však situace *in vivo* jina a přístroj může v tomto případě hrát velkou úlohu. Při uvolňování léčivé látky z lékové formy do okolí nemusí v závislosti na fyzikálně chemických vlastnostech uvolněných látek v místě uvolňování existovat „sink“ podmínky. Léčivo se zde může hromadit a to může způsobit snížení rychlosti uvolňování léčivé látky z lékové formy z důvodu poklesu koncentračního gradientu. Také transport látek v tkáních živých organismů bude velmi odlišný od jejich transportu v promíchávaném médiu. K přiblížení podmínek uvolňování podmínkám *in vivo* byla použita modifikovaná cela s tzv. T-buňkou (obr. 6). Implantáty se umísťují na dno T-buňky, která je vložena do průtokové cely umístěně horizontálně a spojena otvorem s protékajícím



Obr. 5. Upravená průtoková cela pro disoluci léčiva ze stentů (upraveno podle cit.<sup>41</sup>)





Obr. 6. Modifikovaná průtoková cela s T-buňkou (upraveno podle cit. 42)

médiem. Uvolněná léčivá látka se hromadí nejprve v kavitě („okolí implantátu“), difunduje k otvoru kavity a teprve potom se dostává do pomalého proudu média („cévní systém“) k výstupu z průtokové cely<sup>42</sup>. Důležitá je rychlost toku média. Tímto uspořádáním se podmínky *in vitro* přibližují více fyziologickým podmínkám *in vivo*. Metoda se využila pro mikročástice určené k embolizaci a granuláty určené k implantaci do kostí<sup>43,44</sup>.

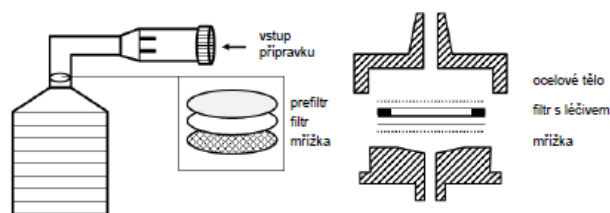
### 3.2. Průtoková cela pro hodnocení inhalačních přípravků

U inhalačních přípravků je situace rovněž složitá. První problém představuje transport léčivého přípravku z tlakového balení nebo práškového inhalátoru a usazení vdechutých částic na určitém místě dýchacího traktu (nosní sliznici, v dýchacích cestách nebo v plicích). Dalším problémem je rozdíl mezi dávkou a skutečně inhalovanými částicemi. Velmi omezené množství kapaliny, které se v plicích nachází (10–20 ml na přibližně 100 m<sup>2</sup> plochy<sup>45</sup>) musí být dostačující k rozpuštění léčivé látky před vlastní absorpcí a účinkem. Další překážkou při využití dosud vynalezených metod pro uvolňování léčiva *in vitro*

je fakt, že po usazení částic na sliznici je systém spíše statický (částice se nepohybují) než dynamický, tj. odpovídající běžně užívanému dobře promíchávanému disolučnímu médiu<sup>46</sup>.

Jednou z možností, jak *in vitro* testovat uvolňování léčivé látky z inhalačních přípravků, je využití adaptované metody s průtokovou celou publikované Taylorem a spol.<sup>47</sup> v roce 2006. Metoda se úspěšně využila k odlišení uvolňování ipratropium bromidu z mikročástic obalených kyselinou polymléčnou v různém množství od 1 do 50 %. V uvedené studii se však sledovala disoluce celé dávky mikročástic, ne tedy z té části mikročástic, které byly skutečně vdechuty a dostaly se na místo působení.

Tento problém se snaží řešit metoda zveřejněná Daviesem a spol.<sup>48</sup> K zachycení odpovídající dávky částic použili běžně vyráběný přístroj k inhalaci napojený na zařízení pro aerodynamické stanovení distribuce velikosti částic, které zachycuje na filtr pouze částice s vdechutelnou velikostí způsobem napodobujícím uložení částic v dýchacím traktu. Zařízení operuje při průtokové rychlosti 60 dm<sup>3</sup> min<sup>-1</sup>, tedy rychlosti podobné vdechu vzduchu člověkem. Filtr se zachycenými částicemi umístili do průtokové cely (obr. 7). Při stanovení se použila velmi



Obr. 7. Schéma zachycení částic a průtokové cely pro inhalační léčivé přípravky (upraveno podle cit. 48)

nízká průtoková rychlost média ( $0,7 \text{ ml min}^{-1}$ ), což výstižněji přibližuje podmínky metody skutečné situaci v dýchacím traktu.

Lékopisné fórum konané za účelem hodnocení inhalačních přípravků v USA v roce 2008 (cit.<sup>49</sup>) zhodnotilo současný stav kontroly inhalačních přípravků se závěrem nezbytnosti intenzivní práce a další optimalizace vhodných metod pro stanovení uvolňování léčivých látek z inhalačních přípravků.

#### 4. Závěr

Od zavedení přístroje s rotujícím košíčkem (USP 1) jako prvního standardizovaného přístroje pro disoluční zkoušky *in vitro* v roce 1970 do USP, prošlo hodnocení disoluce celou řadou změn, včetně návrhu nových přístrojů a testovacích podmínek, které lépe odpovídají situaci v organismu. Tento vývoj se však soustředil většinou na perorální lékové formy. V současné době se však řada léčivých přípravků podává jinými aplikačními způsoby, a tak potřeba vhodných *in vitro* testů u těchto přípravků roste.

Vzhledem k tomu, že lékové formy i místa aplikace jsou různorodé, bude třeba vyvinout různé *in vitro* metody pro různé parenterální přípravky. Vhodné *in vitro* metody jsou zvláště důležité u lékových forem, které uvolňují léčivou látku po dobu mnoha týdnů nebo měsíců. Tyto lékové formy obvykle obsahují značnou dávku velmi účinných léčiv, a tak případné porušení funkce lékové formy by mohlo mít dramatické následky.

Včlenění biorelevantních podmínek do *in vitro* studií je také extrémně žádoucí, protože může snížit počet klinických studií zejména ve fázi preklinického vývoje a podpořit i poregistrační změny. K tomu je však zapotřebí pochopit procesy, které ovlivňují uvolňování a následný transport léčivých látek. Přes nedostatek lékopisných metod týkajících se této problematiky a poměrně malého počtu článků zabývajících se biorelevantními disolučními testy, byly zveřejněny různé postupy v tomto článku zmíněné, které napomáhají vývoji zlepšit a přiblížit uvolňování léčivých látek z parenterálních přípravků s řízenou liberací do tkání, kostí nebo dalších míst lidského těla. U implantátů se jeví jako nejperspektivnější hydrogelová metoda, případně metoda využívající T-buňku. Důležité je dodržení odpovídajících hydrodynamických podmínek. Testování inhalačních přípravků si vyžaduje jak zachycení dávky odpovídající skutečné aplikaci do dýchacího traktu, tak i úpravu přístroje pro lepší simulaci *in vivo* podmínek.

#### LITERATURA

- Dvořáčková K., Bautzová T., Rabišková M.: Chem. Listy 105, 50 (2011).
- Phillips D. J., Pygall S. R., Cooper V. B., Mann J. C.: J. Pharm. Pharmacol. 64, 1549 (2012).
- Kolektiv autorů: Český lékopis 2009. Grada Publishing, a. s., Praha 2009.
- Jamzad S., Fassih R.: AAPS PharmSciTech 7, E33 (2007).
- Washington C.: Int. J. Pharm. 58, 1 (1990).
- Amidon G. L., Lemmas H., Shah V. P., Crison J. R.: Pharm. Res. 12, 413 (1995).
- Franc A., Rabišková M., Gonč R.: Eur. J. Parenter. Pharm. Sci. 16, 85 (2011).
- Ku M. S.: AAPS J. 10, 208, (2008).
- Allaboun H., Alkhamis K. A., Al Jbour N. D.: Eur. J. Pharm. Biopharm. 65, 188 (2007).
- Alli D.: J. Appl. Polym. Sci. 42, 947 (2003).
- Liu C., Desai K. G. H., Tang X. X., Chen X. G.: J. Chem. Eng. Data 50, 2061 (2005).
- Strickley R. G.: Pharm. Res. 21, 201 (2004).
- Walkling W. D., Nayak R. K., Plostniaks J., Cressman W., A.: Drug Dev. Ind. Pharm. 5, 17 (1979).
- Fotaki N.: Dissolution Technol. 18, 46 (2011).
- Garbacz G., Klein S.: J. Pharm. Pharmacol. 64, 244 (2012).
- Brown W.: Dissolution Technol. 12, 28 (2005).
- Quershi S. A.: Drug Dev. Ind. Pharm. 20, 1869 (1994).
- Marques M. R. C., Loebenberg R., Almukainzi M.: Dissolution Technol. 8, 15 (2011).
- Phillips D. J., Daniel J., Pygall S. R., Cooper V. B., Mann J. C.: J. Pharm. Pharmacol. 64, 1549 (2012).
- Cammam S. R., Sakr A.: Int. J. Pharm. 201, 199 (2000).
- Harrison D. J., Knutson K.: Pharm. Res. 12, 2003 (1995).
- Ishii K., Katayama Y., Itai S., Ito Y., Hayashi H.: Chem. Pharm. Bull. 43, 1943 (1995).
- Shi Y., Li L. C.: Expert Opin. Drug Delivery 2, 1039 (2005).
- Kreye F.: Expert Opin. Drug Delivery 5, 291 (2008).
- Gulati N., Gupta H.: Recent Pat. Drug Delivery Formulation 5, 133 (2011).
- Siewert M.: AAPS PharmSciTech 4, E7 (2003).
- Martinez M. N., Rathbone M. J., Burgess D. J., Huynh M.: J. Controlled Release 142, 2 (2010).
- Seidlitz A., Weitschies W.: J. Pharm. Pharmacol. 64, 969 (2012).
- Zolnik B. S., Burgess D. J.: Dissolution Technol. 12, 11 (2005).
- Bhardwaj U., Burgess D. J.: Int. J. Pharm. 388, 287 (2010).
- Shen J., Burgess D. J.: Drug Delivery Transl. Res. 3, 409 (2013).
- Moreno-Bautista G., Tam K. C.: Colloids Surf., A 389, 299 (2011).
- Zambito Y., Pedreschi E., Di Colo G.: Int. J. Pharm. 434, 28 (2012).
- Xu X., Khan M. A., Burgess D. J.: Int. J. Pharm. 426, 211 (2012).
- D'Sousa S. S., DeLuca P. P.: Pharm. Res. 23, 460 (2006).
- European Pharmacopoeia 8.0, Council of Europe, Strasbourg 2013.

37. Rajender G., Narayanan N. G.: *Biomed. Chromatogr.* 24, 329 (2010).
38. Neubert A., Sternberg K., Nagel S., Harder C., Schmitz K. P., Kroemer H. K., Weitschies W.: *J. Controlled Release* 130, 2 (2008).
39. Di Mario C.: *Am. J. Cardiol.* 71, 54D (1993).
40. Burt H. M., Hunter W. L.: *Adv. Drug Delivery Rev.* 58, 350 (2006).
41. Seidlitz A., Nagel S., Semmling B., Grabow N., Martin H., Senz V., Harder C., Sternberg K., Schmitz K. P., Kroemer H. K., Weitschies W.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 78, 36 (2011).
42. Chevalier E., Viana M., Artaud A., Haddouchi S., Chulia D.: *Talanta* 77, 1545 (2009).
43. Amyot F., Jurski K., Dufaux J., Guiffant G.: *Int. Commun. Heat Mass Transfer* 29, 623 (2002).
44. Amyot F., Boudy V., Jurski K., Coumord J.-L., Guiffant G., Dufaux J., Chaumeil J.-C.: *ITBM-RBM (Ingenierie et recherche biomedicale)* 23, 285 (2002).
45. Moss O. R.: *Health Phys.* 36, 447 (1979).
46. Widdicombe J. G.: *Eur. Respir. J.* 10, 2194 (1997).
47. Taylor M. K., Hickey A. J., Van Oort M.: *Pharm. Dev. Technol.* 11, 321 (2006).
48. Davies N. M., Feddah M. R.: *Int. J. Pharm.* 255, 175 (2003).
49. Gray V. A., Hickey A. J., Baimer P.: *Pharmacopeial Forum* 34, 4 (2008).

J. Jirásková<sup>a</sup>, P. Ondřejček<sup>a</sup>, T. Wolaschka<sup>b</sup>, M. Řehula<sup>a</sup>, and M. Rabišková<sup>a,b</sup> (<sup>a</sup>*Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Charles University, Hradec Králové*; <sup>b</sup>*Department of Pharmaceutical Technology, University of Veterinary Medicine and Pharmacy, Košice, Slovak Republic*): **The Flow-Through Dissolution Method and Its Application Potentials**

Flow-through cell dissolution method was implemented in pharmacopoeias in 1990 and since that time its usage significantly increased. It is employed in oral dosage forms with controlled drug release to measure dissolved drug amount within particular time intervals and to characterize pure drug properties (apparent dissolution). Modified flow-through cell is used to determine the drug dissolution from lipophilic dosage forms such as suppositories and soft capsules. Recently, few modifications of this method were published in order to provide drug release studies from parenteral controlled release products and inhalation dosage forms. Review article is presenting last innovations in this area, i.e. new adjustment and arrangement of flow-through cell method, to assess drug release from implants, micro- and nanoparticulate systems, stents and inhalation medicaments in the way more corresponding to *in-vivo* conditions.

## 9. Přednášky

- Stoniš J., Šklubalová Z., Ondrejček P., Svačinová P., Hurychová H.: Formulační aspekty orodispergovatelných tablet; Pracovní den sekce Technologie léků České farmaceutické společnosti ČSL JEP, Pokroky v lékových formách, 3. 9. 2015, Brno.
- Ondrejček P., Svačinová P., Stoniš J., Jirásková J., Rabišková M.: Compressibility of pellets made from microcrystalline cellulose. 5. Postgraduální a 3. Postdoktorandská vědecká konference FaF UK, 4. 2. 2015, Hradec Králové.
- Stoniš J., Šklubalová Z., Ondrejček P., Svačinová P.: Development of Orodispersible Tablets I: Introduction Study. 5. Postgraduální a 3. Postdoktorandská vědecká konference FaF UK, 4. 2. 2015, Hradec Králové.
- Svačinová P., Ondrejček P., Stoniš J., Jirásková J., Rabišková M.: Influence of lubricants on viscoelastic properties of tablets. 5. Postgraduální a 3. Postdoktorandská vědecká konference FaF UK, 4. 2. 2015, Hradec Králové.
- Ondrejček P., Svačinová P., Řehula M., Kupka K.: Assembling and evaluating tablet compaction equations for pharmaceutical manufacturing quality control. Quality and Productivity Research Conference 2013, 5. až 7. 6. 2013, Niskayuna, USA.
- Ondrejček P., Svačinová P., Řehula M.: Studium vlivu kluzných látek na hodnoty parametrů lisovací rovnice. Pracovní den Sekce technologie léků České farmaceutické společnosti ČSL JEP, Pokroky v lékových formách, 15. 1. 2013, Praha.
- Svačinová P., Ondrejček P., Řehula M.: Studium vlivu kluzných látek na parametry plasticity a elasticity. Pracovní den Sekce technologie léků České farmaceutické společnosti ČSL JEP, Pokroky v lékových formách 15. 1. 2013, Praha.

- Ondrejček P., Svačinová P., Řehula M.: Vliv plniv a kluzných látek na hodnoty parametrů lisovací rovnice. 3. Postgraduální a 1. Postdoktorandská vědecká konference FaF UK, 30. 1. 2013, Hradec Králové.
- Ondrejček P., Svačinová P., Řehula M.: Modelování procesu lisování tablet pomocí parametrů rovnic lisování. Pracovní den Sekce technologie léků České farmaceutické společnosti ČSL JEP, Pokroky v lékových formách 24. 1. 2012, Praha.
- Svačinová P., Ondrejček P., Řehula M.: Hodnocení procesu lisování tablet testem stresové relaxace a záznamem "síla-dráha". Pracovní den Sekce technologie léků České farmaceutické společnosti ČSL JEP, Pokroky v lékových formách 24. 1. 2012, Praha.
- Ondrejček P., Svačinová P., Řehula M.: Vliv formulačních faktorů na parametry rovnic lisování. 2. Postgraduální vědecká konference FaF UK, 31. 1. 2012, Hradec Králové.
- Svačinová P., Ondrejček P., Řehula M.: Charakterizace lisovacího procesu energetickými parametry a testem stresové relaxace. 2. Postgraduální vědecká konference FaF UK, 31. 1. 2012, Hradec Králové.

## 10. Postery

- Ondrejček P., Svačinová P., Stoniš J., Rabišková M.: Evaluation of compressibility of the tableting mixtures using the compaction equation; Pracovní den sekce Technologie léků České farmaceutické společnosti ČSL JEP, 3. 9. 2015, Brno.
- Svačinová P., Ondrejček P., Stoniš J., Jirásková J., Rabišková M., Šklubalová Z.: Evaluation of the influence of lubricants on the viscoelastic properties of tablets using the stress relaxation test; Pracovní den sekce Technologie léků České farmaceutické společnosti ČSL JEP, 3. 9. 2015, Brno.
- Stoniš J., Šklubalová Z., Ondrejček P., Svačinová P., Hurychová H.: Evaluation of water absorption rate of tablets by using Enslin-Neff device; Pracovní den sekce Technologie léků České farmaceutické společnosti ČSL JEP, 3. 9. 2015, Brno.
- Ondrejček P., Svačinová P., Stoniš J., Řehula M., Rabišková M.: Effects of a new glidant Syloid on the tablet compaction process; 10th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology, 18. - 20. 9. 2014, Portorož, Slovinsko.
- Svačinová P., Řehula M., Ondrejček P., Rabišková M.: Evaluation of compressibility of pharmaceutical fillers using stress relaxation test and force - displacement record; 10th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology, 18. - 20. 9. 2014, Portorož, Slovinsko.

## 11. Abstrakty

- Ondrejček, P.; Svačinová, P.; Stoniš, J.; Řehula, M.; Rabišková, M., Effects of a new glidant Syloid on the tablet compaction proces. *Farmaceutski vestnik* **2014**, 65 (S), 174-175. ISSN 0014-8229
- Svačinová, P.; Řehula, M.; Ondrejček, P.; Rabišková, M., Evaluation of compressibility of pharmaceutical fillers using stress relaxation test and force - displacement record. *Farmaceutski vestnik* **2014**, 65 (S), 223-224. ISSN 0014-8229
- Ondrejček, P.; Svačinová, P.; Řehula, M., Effect of fillers and lubricants on the parameters of the compaction equation. *Folia Pharmaceutica Universitatis Carolinae* **2014**, 43-44, 103. ISSN 1210-9495
- Svačinová, P.; Ondrejček, P.; Řehula, M., Influence of different types of fillers on the parameters of plasticity and elasticity. *Folia Pharmaceutica Universitatis Carolinae* **2014**, 43-44, 104-105. ISSN 1210-9495
- Svačinová, P.; Ondrejček, P.; Řehula M., Studium vlivu kluzných látek na parametry plasticity a elasticity. *Česká a slovenská farmacie* **2013**, 62 (1), 54. ISSN 1210-7816
- Ondrejček, P.; Svačinová, P.; Řehula, M., Studium vlivu kluzných látek na hodnoty parametrů lisovací rovnice. *Česká a slovenská farmacie* **2013**, 62 (1), 54. ISSN 1210-7816
- Svačinová, P.; Ondrejček, P.; Řehula, M., Characterization of the compressing process using the tablet pressing energy and stress relaxation. *Folia Pharmaceutica Universitatis Carolinae* **2012**, 42, 82-83. ISSN 1210-9495
- Ondrejček, P.; Svačinová, P.; Řehula, M., Modelling of the process of tablet compression using the parameters of compaction equations. *Folia Pharmaceutica Universitatis Carolinae* **2012**, 42, 83-84, ISSN 1210-9495

- Svačinová, P.; Ondrejček, P.; Řehula, M., Hodnocení procesu lisování tablet testem stresové relaxace a záznamem „Síla-dráha“. *Česká a slovenská farmacie* **2012**, 61 (1-2), 64. ISSN 1210-7816
- Ondrejček, P.; Svačinová, P.; Řehula, M., Vliv formulačních faktorů na parametry rovnice lisování. *Česká a slovenská farmacie* **2012**, 61 (1-2), 64. ISSN 1210-7816



## 12. Grantové projekty

- Autor je spoluřešitelem grantového projektu TAČR TA01010128 – Výzkum lyofilizovaných tablet pro alergenové vakcíny (pro období 2011 až 2015).
- Autor byl hlavním řešitelem grantového projektu FRVŠ 10/2013 G3 – Zavedení nové úlohy na hodnocení lisovatelnosti tablet do speciálních praktických cvičení z farmaceutické technologie. Tento projekt byl úspěšně obhájen dne 26. 2. 2014.