

UNIVERZITA KARLOVA  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ  
KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE

**DIPLOMOVÁ PRÁCE**

Studium lisovatelnosti a vlastností tablet ze směsného suchého pojiva s mannitolem a sodnou solí kroskarmelosy pro tablety dispergovatelné v ústech.

A study of compressibility and properties of tablets from coprocessed dry binder with mannitol and croscarmellose sodium for orodispersible tablets.

Hradec Králové 2018

Kamarýtová Martina

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

V Hradci Králové dne 14. 5. 2018

Kamarýtová Martina

*„Tímto bych ráda poděkovala vedoucí mojí diplomové práce PharmDr. Jitce Mužikové, Ph.D. za odborné vedení a dále paní Lence Svobodové za pomoc při zpracovávání experimentální části.“*

## OBSAH

1. Abstrakt, abstract .....	6
2. Zadání .....	8
3. Úvod.....	9
4. Teoretická část .....	10
4. 1. Tablety.....	10
4. 1. 1. Tablety dispergovatelné v ústech .....	10
4. 1. 2. Pomocné látky pro tablety dispergovatelné v ústech.....	12
4. 1. 3. Výroba tablet dispergovatelných v ústech.....	16
4. 1. 3. 1. Lyofilizace .....	16
4. 1. 3. 2. Přímé lisování .....	18
4. 1. 3. 3. Ostatní postupy .....	20
4. 2. Mazadla v tabletách.....	21
4. 2. 1. Rozdělení mazadel.....	22
4. 2. 2. Stearan hořčnatý .....	24
4. 2. 3. Stearan vápenatý.....	25
4. 2. 4. Stearylfumarát sodný.....	26
5. Experimentální část.....	28
5. 1. Použité suroviny.....	28
5. 2. Použité přístroje .....	29
5. 3. Postup práce .....	31
5. 3. 1. Příprava tabletovin.....	31
5. 3. 2. Hodnocení tokových vlastností .....	31
5. 3. 2. 1. Hodnocení sypnosti.....	31
5. 3. 2. 2. Hodnocení sypné a setřesné hustoty .....	32
5. 3. 3. Lisování tablet .....	33
5. 3. 4. Hodnocení pevnosti tablet v tahu .....	34
5. 3. 5. Hodnocení doby rozpadu tablet.....	34
5. 3. 6. Statistické vyhodnocení výsledků .....	35
6. Tabulky a grafy.....	36
6. 1. Seznam zkratk použitých v tabulkách a grafech .....	36
6. 2. Tabulky .....	37

6. 2. 1. Tokové vlastnosti.....	37
6. 2. 2. Hodnocení energetického profilu lisovacího procesu a vytlačovací síly	39
6. 2. 3. Pevnost tablet v tahu.....	41
6. 2. 4. Doba rozpadu tablet.....	50
6. 3. Grafy .....	52
7. Diskuze .....	57
7. 1. Hodnocení tokových vlastností.....	57
7. 2. Hodnocení energetického profilu lisovacího procesu a vytlačovací síly .....	58
7. 3. Hodnocení pevnosti tablet v tahu.....	59
7. 4. Hodnocení doby rozpadu tablet .....	60
8. Závěr .....	61
9. Literatura.....	62

# 1. ABSTRAKT, ABSTRACT

## ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutická technologie

Studentka: Martina Kamarýtová

Školitel: PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.

Název diplomové práce: Studium lisovatelnosti a vlastností tablet ze směsného suchého pojiva s mannitolem a sodnou solí kroskarmelosy pro tablety dispergovatelné v ústech.

Tato práce se zabývá studiem přímo lisovatelných tabletovin a tablet s látkou Parateck<sup>®</sup> ODT, která je určená pro tablety dispergovatelné v ústech. Je hodnocen vliv tří mazadel na vlastnosti tabletovin a tablet. Testovaná mazadla jsou stearan hořečnatý, stearan vápenatý a stearylfumarát sodný v koncentracích 0,5 a 1 %. Jsou testovány tokové vlastnosti, lisovatelnost, vytlačovací síla, pevnost tablet v tahu a doba rozpadu tablet. Lisovatelnost je hodnocena pomocí energetického profilu lisovacího procesu.

Mazadla nezlepšila sypnost látky Parateck<sup>®</sup> ODT. Celková energie lisování rostla s lisovací silou a její nejvyšší hodnoty vykazovala směs s 0,5 % stearanu hořečnatého. Hodnoty plasticity klesaly s lisovací silou, nejvyšší byly v případě směsi s 0,5 % stearylfumarátu sodného. Vytlačovací síla rostla s lisovací silou, nejefektivnější vliv na její snížení měl stearan vápenatý. Pevnost tablet v tahu rostla s lisovací silou, nejnižší hodnoty vykazovala směs s 1 % stearanu vápenatého. Nebylo prokázáno, že doba rozpadu tablet roste s lisovací silou a nebyl zaznamenán vliv vyšší koncentrace hydrofobních mazadel. Hodnoty dob rozpadu splňovaly lékopisný limit pro tablety dispergovatelné v ústech.

## **ABSTRACT**

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department: Pharmaceutical Technology

Student: Martina Kamarýtová

Consultant: PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.

Title of the Diploma Thesis: A study of compressibility and properties of tablets from coprocessed dry binder with mannitol and croscarmellose sodium for orodispersible tablets.

This thesis deals with the study of directly compressible tableting materials and tablets with Pardeck<sup>®</sup> ODT, which is designed for orodispersible tablets. The effect of three lubricants on the properties of tableting materials and tablets is evaluated. Tested lubricants are magnesium stearate, calcium stearate and sodium stearyl fumarate in concentrations of 0,5 and 1 %. Flow properties, compressibility, ejection force, tensile strength and disintegration time of tablets are tested. The compressibility is evaluated by the energy profile of compression process.

Lubricants did not improve the flowability of Pardeck<sup>®</sup> ODT. The total energy of compression increased with compression force and highest values were at the tableting material with 0,5 % magnesium stearate. The values of plasticity decreased with compression force, highest values were at the tableting material with 0,5 % sodium stearyl fumarate. The ejection force increased with compression force, the addition of calcium stearate had the most effective influence. The tensile strength of tablets increased with the compression force, the lowest values were at the tableting material with 1 % calcium stearate. It was not proven that disintegration time of the tablets increases with the compression force and with higher concentration of hydrophobic lubricants. The values of disintegration time met the requirements of the pharmacopoeial limit for orodispersible tablets.

## **2. ZADÁNÍ**

Cílem práce bylo zhodnotit lisovatelnost a vlastnosti tablet ze směsného suchého pojiva Pardeck<sup>®</sup> ODT určeného pro tablety dispergovatelné v ústech. Studován byl vliv přídavku mazadel stearanu hořčnatého, stearanu vápenatého a stearylumarátu sodného v koncentraci 0,5 a 1 %. U tabletovin byly hodnoceny tokové vlastnosti, lisovatelnost, vytlačovací síla. U tablet byly testovány pevnost v tahu a doba rozpadu. Lisovatelnost byla hodnocena pomocí energetického profilu lisovacího procesu.

### 3. ÚVOD

Tablety jsou nejčastější lékovou formou, přičemž nejběžnější cesta jejich podání je perorální. Z tohoto důvodu může být jejich aplikace malým dětem, seniorům a pacientům s problémy při polykání problematická. Řešením tohoto problému mohou být tablety dispergovatelné v ústech (ODT), které jsou alternativou k podání klasických tablet nebo kapslí a spojují výhody pevné a tekuté lékové formy. Jedná se o neobalené tablety, které se po vložení do úst rychle dispergují ještě před jejich spolknutím. Poptávka po této lékové formě ze strany pacientů stoupá a neustále se rozšiřuje škála a množství dostupných přípravků<sup>1-4</sup>.

Tablety dispergovatelné v ústech se vyrábějí několika způsoby, např. přímým lisováním nebo lyofilizací. Při výrobě přímým lisováním se používají suchá pojiva, která umožňují přímé lisování tablet bez předchozí granulace a plní funkci plniva a pojiva současně. Vývojově vyšším stupněm těchto pomocných látek jsou směsná suchá pojiva, která obsahují více pomocných látek. Vyrábějí se tzv. „coprocessingem“ neboli spolupracováním obsažených pomocných látek, nejčastěji sprejovým sušením. Principem tohoto procesu je inkorporace jedné látky do částicové struktury látky jiné. Získaný směsný produkt by měl vyzdvihnout pozitivní vlastnosti a potlačit negativní vlastnosti jednotlivých složek anebo by měl sloužit jako multifunkční pomocná látka. Hlavním cílem jeho použití je zlepšení vlastností přímo lisovatelných tabletovin a tablet<sup>5-7</sup>.

Jedním ze zástupců směsných suchých pojiv je Pardeck<sup>®</sup> ODT, který obsahuje mannitol a sodnou sůl kroskarmelosy. Mannitol plní funkci suchého pojiva a sodná sůl kroskarmelosy rozvolňovadla<sup>8-9</sup>. Studium tabletovin a tablet s touto látkou se stalo náplní této práce.

## 4. TEORETICKÁ ČÁST

### 4. 1. TABLETY<sup>1,4</sup>

Podle platného Českého lékopisu 2017 jsou tablety pevné přípravky obsahující jednu dávku jedné nebo více léčivých látek v jedné tabletě. Jsou určeny k perorálnímu podání. Některé 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<sup>1</sup>.

Tablety jsou nejčastěji užívanou lékovou formou. Jejich nevýhodou oproti perorálním roztokům, suspenzím a emulzím je poněkud opožděný nástup účinku. Jejich aplikace malým dětem, seniorům a pacientům s potížemi při polykání je problematická. Řešením tohoto problému mohou být tablety dispergovatelné v ústech<sup>4</sup>.

#### 4. 1. 1. Tablety dispergovatelné v ústech<sup>1-4, 10-15</sup>

Pro tablety dispergovatelné v ústech neboli orodispergovatelné tablety (ODT) existuje několik označení. Aktuálně platné 9. vydání Evropského lékopisu, ze kterého vychází Český lékopis 2017, je označuje jako perorální tablety dispergovatelné v ústech a definuje je jako neobalené tablety, které se po vložení do úst rychle dispergují ještě před jejich spolknutím<sup>1,10</sup>. Centrum pro hodnocení a výzkum léčiv (The Centre for Drug Evaluation and Research, CDRE) amerického úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) je definuje jako pevnou lékovou formu obsahující léčivé látky, která se rychle rozpadá, obvykle v řádu několika sekund, při umístění na jazyk<sup>11</sup>.

Tablety dispergovatelné v ústech jsou pevné jednodávkové léčivé přípravky<sup>3</sup>. Po vložení na jazyk se rozpadají během několika sekund bez nutnosti polykání, žvýkání nebo zapíjení vodou<sup>2,12</sup>. Český lékopis 2017 udává dobu rozpadu do tří minut<sup>1</sup>. Ideální doba rozpadu je však do 30 s (Food and Drug Administration, FDA)<sup>13</sup>. Biologická dostupnost takto podaných účinných látek je vyšší, protože k absorpci dochází již v ústní dutině, hltanu nebo jícnu. Zároveň je redukován first-pass efekt a snížen dráždivý účinek na gastrointestinální trakt<sup>12</sup>. ODT jsou alternativou k podání klasických tablet a kapslí, spojují výhody

pevných a tekutých lékových forem, tedy především přesné dávkování a rychlou absorpci léčiva<sup>2,3</sup>.

První ODT vstoupily na trh v 90. letech 20. století. Poptávka po ODT ze strany pacientů stoupá a škála dostupných přípravků se neustále rozšiřuje<sup>3</sup>. Tato léková forma se používá především pro účinné látky ze skupin analgetik, antiemetik, antihistaminik, antimigrenik, antipsychotik a léčiv k terapii erektilní dysfunkce<sup>3,4</sup>. V budoucnu by ODT mohly být vhodné pro podávání vysokomolekulárních proteinů a látek povahy peptidů. Podání těchto látek ve formě klasických tablet vykazuje omezenou biologickou dostupnost, parenterální podání není u pacientů příliš oblíbené a k inhalačnímu podání jsou vhodné pouze látky s nízkou molekulovou hmotností<sup>3</sup>.

Nevýhodou ODT je jejich nízká mechanická pevnost a hygroskopický charakter, a tedy nutnost jejich uchování ve speciálních obalech<sup>14</sup>. Pokud jsou ODT špatně zformulované, mohou v ústech zanechávat nepříjemnou chuť nebo pocit zrníček písku<sup>15</sup>. Podání ODT je nevhodné u pacientů, kteří užívají léky s anticholinergními vlastnostmi, dále u pacientů se Sjögrenovým syndromem nebo se suchostí v ústech způsobenou sníženou produkcí slin<sup>3</sup>.

### **Výhody ODT<sup>2,11,12,14</sup>**

- rychlý rozpad a disoluce účinné látky
- rychlá absorpce účinné látky a rychlý nástup účinku
- vyšší biologická dostupnost účinné látky
- částečná redukce first-pass efektu
- snížení dráždivého účinku na gastrointestinální trakt
- zlepšení compliance pacientů
- příjemná chuť
- přesné dávkování
- snadné podání

### **Skupiny pacientů, u kterých je podání ODT výhodné<sup>2,12</sup>**

- pacienti, kteří mají problémy s polykáním
- pediatričtí pacienti

- geriatričtí pacienti
- psychiatričtí pacienti
- pacienti upoutaní na lůžko
- nespolupracující pacienti
- pacienti, kteří trpí zvracením nebo nauzeou
- pacienti, kteří cestují a nemají v daném okamžiku přístup k tekutině

#### 4. 1. 2. Pomocné látky pro tablety dispergovatelné v ústech<sup>6-9,11,12,14,16,17</sup>

Pro ODT formulace se používají plniva, pojiva, suchá pojiva a směsná suchá pojiva, emulgátory, kluzné látky, rozvolňovadla a korigencia chuti.

##### **Plniva<sup>11,16</sup>**

Plniva doplňují objem léčivé látky na technologicky potřebnou hmotnost tablety<sup>16</sup>. Tvoří 10-90 % hmotnosti výsledné tablety<sup>11</sup>. Plniva zlepšují a usnadňují lisovatelnost tablet, zlepšují vnitřní strukturu výlisku a výsledné vlastnosti tablet, především pevnost a rozpad tablet<sup>16</sup>. V případě ODT se používají sacharidy dobře rozpustné ve vodě s dobrými chuťovými vlastnostmi. Příkladem těchto látek je mannitol, polydextrosa, laktitol, laktosa nebo hydrolyzát škrobu<sup>11</sup>.

##### **Pojiva<sup>14,16</sup>**

Pojiva jsou pomocné látky s dobrými vazebnými vlastnostmi<sup>16</sup>. Spojují částice pomocných a účinných látek a zajišťují integritu tablet<sup>14,16</sup>. Většina pojiv je hydrofilních a rozpustných ve vodě<sup>16</sup>. Používá se např. polyvinylpyrrolidon (PVP), polyvinylalkohol (PVA) nebo hydroxypropylmethylcelulosa (HPMC)<sup>14</sup>.

##### **Suchá pojiva a směsná suchá pojiva<sup>6,7</sup>**

Jednotlivé pomocné látky nemají vždy vhodné vlastnosti, aby umožnily adekvátní formulaci. Jsou proto nahrazovány sofistikovanými sloučeninami, které se nazývají suchá pojiva<sup>6</sup>. Suchá pojiva jsou funkční pomocné látky, které umožňují přímé lisování tablet bez předchozí granulace. Mají zároveň funkci plniva i pojiva<sup>6,7</sup>.

„Coproprocessing“ neboli spoluzpracování je metoda výroby směsných suchých pojiv<sup>7</sup>. Jedná se o proces, jehož cílem je zlepšení funkčních vlastností jednotlivých látek<sup>6</sup>. Principem je inkorporace jedné látky do částicové struktury látky jiné. Dochází ke změnám bez chemické přeměny. Výsledkem je zlepšení fyzikálně-mechanických vlastností, které jsou vhodné pro přímé lisování. Cílem tohoto procesu je získání látky, která vyzdvihuje pozitivní vlastnosti a potlačuje negativní vlastnosti jednotlivých složek anebo látky, která je multifunkční<sup>7</sup>. Mezi metody „coprocessingu“ patří sprejové sušení, odpaření rozpouštědla, krystalizace, extruze taveniny a granulace/aglomerace<sup>6</sup>.

Nevýhodou směsných suchých pojiv je to, že poměr pomocných látek v dané směsi je stálý. Při vývoji nových formulací tento poměr nemusí být pro danou účinnou látku vhodný<sup>6</sup>.

Výhody směsných suchých pojiv<sup>6</sup>

- lepší tokové vlastnosti
- lepší lisovatelnost
- vyšší diluční potenciál
- nižší citlivost k mazadlům
- nižší hmotnostní variabilita výsledných tablet

Směsná suchá pojiva s hlavní látkou mannitolem jsou často součástí ODT. Komerčně dostupné jsou např. Pharmaburst<sup>®</sup>, Ludiflash<sup>®</sup>, F-MELT<sup>®</sup> a také Pardeck<sup>®</sup> ODT, který byl studován v této práci<sup>6</sup>.

### **Pardeck<sup>®</sup> ODT<sup>8,9</sup>**

Pardeck<sup>®</sup> ODT je směsné suché pojivo, které se používá pro výrobu tablet dispergovatelných v ústech. Jedná se o směs granulovaného D-mannitolu (90-95 %) a sodné soli kroskarmelosy (3-7 %) <sup>8</sup>. D-mannitol v této směsi plní funkci suchého pojiva a sodná sůl kroskarmelosy rozvolňovadla<sup>9</sup>.

### Charakteristika Parteck® ODT<sup>8,9</sup>

Parteck® ODT je bílý prášek s dobrou sypností<sup>8</sup>. Vykazuje nízkou hygroskopicitu, při relativní vlhkosti vzduchu do 80 % a teplotě 25 °C je obsah vlhkosti pod 2 %. Z tohoto důvodu je jeho použití vhodné pro účinné látky citlivé na vlhkost<sup>8,9</sup>. Vlákničitá struktura umožňuje lisování kvalitních pevných tablet i za použití nízkých lisovacích tlaků. Tuto strukturu si Parteck® ODT zachovává i po vylisování, což zajišťuje rychlý rozpad tablet<sup>8</sup>.

### Fyzikální vlastnosti Parteck® ODT<sup>8</sup>

- sypná hustota: 0,55-0,65 g/cm<sup>3</sup>
- setřesná hustota: 0,70-0,80 g/cm<sup>3</sup>
- průměrná distribuce velikosti částic: 70-120 μm
- sypný úhel: 33-38 °
- hodnota pH (5% vodný roztok, částečně rozpuštěný): 5,0-7,0
- specifický povrch: 2,4-3,5 m<sup>2</sup>/g

### Hlavní výhody Parteck® ODT<sup>8</sup>

- přímá lisovatelnost
- zjednodušení výroby a snížení nákladů na výrobu
- vysoká pevnost tablet i při použití nízkých lisovacích tlaků
- rychlý rozpad tablet a disoluce účinné látky
- dobrá chuť
- zvýšení compliance pacientů

### Kluzné látky<sup>12,17</sup>

Kluzné látky lze dělit podle funkce na klouzadla a mazadla<sup>12</sup>. Většina pomocných látek této skupiny má schopnost plnit obě funkce a hranice mezi nimi je neostrá<sup>17</sup>.

Klouzadla se uplatňují ve fázi plnění matrice tabletovinou a ve fázi předlisování tabletoviny. Zlepšují sypnost tabletoviny tím, že snižují tření mezi jednotlivými částicemi a mezi částicemi a stěnou násypky. Umožňují rovnoměrné plnění matrice tabletovinou. Ve fázi předlisování usnadňují snížením tření

rovnorné usporádaní áástic v maticí<sup>12</sup>. Příkladem těchto látek je např. stearan hořeáatý, mastek a koloidní oxid křemiáitý<sup>17</sup>.

Mazadla se uplatňují ve fázi lisování a ve fázi vysouvání tablety z matrice. Snižují tření při lisování, zamezují lepení tabletoviny na trny tabletovacích lisů a při vysouvání tablety z matrice snižují tření mezi tabletou a maticí<sup>12</sup>. Mezi nejúčinnější mazadla patří např. stearany, kyselina stearová a stearylumarát sodný<sup>17</sup>. Mazadlům se podrobněji věnuje kapitola 4. 2. v této práci.

### **Rozvolňovadla<sup>11,12</sup>**

Rozvolňovadla usnadňují pronikání vody do tablety a zajišťují rychlý rozpad tablety v ústech na primární částice<sup>11,12</sup>. ODT obsahují buď superrozvolňovadla nebo effervescentní systémy<sup>12</sup>.

Effervescentní systémy jsou vysoce účinné. Mechanismus jejich účinku spočívá v uvolnění oxidu uhliáitého, ke kterému dochází po kontaktu s vodou. Příkladem těchto látek je např. kombinace hydrogenuhliáitanu sodného a kyseliny citronové<sup>12</sup>.

Superrozvolňovadla jsou hygroskopické látky, které usnadňují průnik vody ze slin do tablety<sup>12</sup>. Jsou vysoce účinná při nízkých koncentracích, obvykle tvoří 1-10 % hmotnosti výsledné tablety<sup>11</sup>. Na rozdíl od effervescentních systémů jsou méně náchylná na škodlivý vliv vlhkosti. Příkladem těchto látek je sodná sůl kroskarmelosy, krospovidon a sodná sůl glykolátu škrobu<sup>12</sup>.

### **Emulgátory<sup>11</sup>**

Emulgátory usnadňují rozpad tablety a uvolnění účinné látky, zvyšují biologickou dostupnost a stabilizují nemísitelné směsi. Používají se alkylsulfáty, estery propylenglykolu, lecithin, estery sacharosy a další látky<sup>11</sup>.

### **Korigencia chuti<sup>11,12</sup>**

Korigencia chuti maskují nepříjemnou hořkou chuť účinných látek. Jako plniva se používají cukerné alkoholy, které jsou hlavní součástí tablet a zároveň plní funkci korigencí chuti, protože mají sladkou chuť. Dále se používají cukry a umělá sladidla<sup>11,12</sup>. Cukerné alkoholy a umělá sladidla jsou na rozdíl od cukrů

nekalorické a nekariogenní. Z cukerných alkoholů se používají např. maltitol, mannitol a xylitol. Mannitol a xylitol vyvolávají chladivý pocit v ústech. Umělá sladidla (acesulfam K, aspartam, sacharin, sukralosa) mají řádově několikasetnásobnou sladivost než sacharosa, proto mohou být použita v menším množství za účelem dosažení menší velikosti tablet<sup>12</sup>.

#### **4. 1. 3. Výroba tablet dispergovatelných v ústech<sup>5</sup>**

Tablety dispergovatelné v ústech se vyrábějí několika patentově chráněnými technologiemi, které lze rozdělit na lyofilizaci, přímé lisování a ostatní postupy<sup>5</sup>.

##### **4. 1. 3. 1. Lyofilizace<sup>11,15,18,19</sup>**

Lyofilizace (mrazové sušení, mrazová sublimace) je proces, při kterém dochází k odstraňování vody z produktu sublimací po jeho zmrazení. Směs účinných a pomocných látek je rozpuštěna nebo dispergována. Vzniklý roztok nebo disperze je nalita do předtvarovaných blistrů. Blistry poté procházejí mrazícím tunelem. Zmražené blistry se umístí do sušící komory, kde proces mrazového sušení pokračuje<sup>15</sup>.

Lyofilizaci je možné rozdělit do tří fází. První fází je zmrazení roztoku. Výhodné je pomalé chlazení. Rychlost chlazení určuje budoucí velikost pórů. Čím je velikost pórů větší, tím rychleji probíhá následná sublimace vázané vody a tím rychlejší je rozpad tablety po její aplikaci. Druhou fází je primární sušení, které probíhá v sušící komoře za sníženého tlaku. Dochází k sublimaci ledu (kryosublimaci) z materiálu. Poslední fází je sekundární sušení, při kterém dochází k desorpci vázané vody<sup>19</sup>.

Tablety vyrobené tímto způsobem mají vysoce porézní strukturu, která zajišťuje jejich rychlý rozpad. Proces probíhá za nízkých teplot a nedochází k narušení stability účinných látek vyššími teplotami<sup>11</sup>. Nevýhodou lyofilizace je finanční nákladnost, časová náročnost a nutnost používání speciálních obalů, protože výsledné tablety mají nízkou mechanickou odolnost<sup>18</sup>. Dalším limitujícím faktorem je to, že by účinná látka měla být relativně nerozpustná ve vodě, mít malou velikost částic a být stabilní ve formě suspenze. Účinné látky rozpustné ve vodě vytvářejí eutektickou směs s nižším bodem tuhnutí a při tuhnutí vytváří skelnou

strukturu, která se při sublimaci může zhroutit<sup>11</sup>. Tomuto problému lze zabránit přidáním strukturalizačních pomocných látek, jako je např. mannitol<sup>11,19</sup>.

#### **Patentované technologie:**

**Zydis™** (R. P. Scherer, Velká Británie)<sup>5,11,18</sup>

Zydis byla první komerčně dostupná technologie výroby ODT. Jedná se o unikátní lyofilizované tablety<sup>18</sup>. Obsah účinné látky může být maximálně 400 mg u látek nerozpustných ve vodě a maximálně 60 mg u látek ve vodě rozpustných. Velikost částic nerozpustných účinných látek by měla být v rozmezí 50-200 µm, aby nedocházelo k sedimentaci částic během výroby<sup>11</sup>. Tablety musejí být uchovávány ve speciálních obalech, které je chrání před mechanickým poškozením a vzdušnou vlhkostí<sup>5</sup>.

**Lyoc™** (CIMA Labs, Inc., USA)<sup>5</sup>

Touto metodou vzniká pórovitá léková forma. Principem je lyofilizace emulze oleje ve vodě, která se dávkuje přímo do blistru, který je následně uzavřen. Výhodou je možnost vysokého obsahu účinné látky (až 1000 mg) a rychlý rozpad tablety. Nevýhodou je malá mechanická odolnost<sup>5</sup>.

**QuickSolv®** (Janssen-Cilag, Velká Británie)<sup>5</sup>

Principem této technologie je odstranění vody použitím nadbytku ethanolu principem extrakce rozpouštědla. Tablety se velice rychle rozpadají, obsah účinné látky musí být nízký a léčivá látka musí být v použitém extrahovaném rozpouštědle nerozpustná<sup>5</sup>.

**LyoPan®** (Pharmapan AG, Švýcarsko)<sup>5</sup>

Tento proces snižuje časovou a energetickou náročnost lyofilizace. Množství vody se minimalizuje na 40-70 % množství používaného při klasickém mrazovém sušení. Zkracuje se tak doba výroby tablet. Do tvarovaných blistrů se plní látky v pevném skupenství, ostatní složky se přidávají ve formě roztoku. Přidávaný roztok nebo suspenze obsahují vhodné pojivo pro zvýšení pevnosti tablet. Léčivá látka může být obsažena jak v pevné směsi, tak v roztoku. Poměr roztoku

a pevné fáze se upraví tak, aby roztok dostatečně zaplnil mezery mezi pevnými částicemi. Meziproduktem je polotuhý materiál nebo pasta. Po mrazovém sušení vzniká trojrozměrná síť, ve které jsou zachyceny pevné částice. Síťovitá struktura lyofilizátu obsahující pojivo a pevné částice v ní zachycené zajišťují pevnost tablet<sup>5</sup>.

#### **4. 1. 3. 2. Přímé lisování<sup>2,5,11,14,18,20</sup>**

Směs léčivých a pomocných látek se zpracovává bez předchozí granulace. Tento postup je velmi ekonomický a produktivní, protože odpadá pracná výroba granulátů<sup>20</sup>. Výhodou je snadná implementace, použití konvenčního výrobního zařízení a běžně používaných pomocných látek, limitované množství výrobních kroků a nízká výrobní cena<sup>11</sup>. Jedná se o preferovanou metodu výroby ODT<sup>18</sup>.

#### **Patentované technologie:**

**WOW<sup>®</sup>tab** (Yamanouchi Pharma Technologies, Inc., USA)<sup>5,11</sup>

Tato technologie využívá kombinace nových fyzikálně modifikovaných polysacharidů rozpustných ve vodě, s dobrou lisovatelností a schopností podporovat rozpad tablet. Výrobní proces zahrnuje granulaci hůře lisovatelných cukrů (např. některé formy mannitolu, laktosy, glukosy, sacharosy a erythritolu), které podporují rychlou disoluci, s dobře lisovatelnými cukry (např. maltosa, sorbitol, trehalosa, maltitol). Výsledná směs se rychle rozpadá a je dobře lisovatelná. Rozpustné i nerozpustné léčivo lze k tabletovině přidat během granulace nebo i extragranulárně. Používají se nízké lisovací tlaky. Výsledkem jsou rychle se rozpadající tablety s pevností umožňující skladování v běžných obalech a snadnou manipulaci<sup>5,11</sup>.

**OraSolv<sup>®</sup>** (CIMA Labs, Inc., USA)<sup>5,11</sup>

Při tomto výrobním postupu se používají šumivé látky. Prvním krokem je příprava mikrogranulátu homogenizací léčiva ve vhodné disperzi polymeru, často v kombinaci s dalšími pomocnými látkami. Po vysušení se granulát smíchá s dalšími pomocnými látkami (např. šumivé látky, rozvolňovač, kluzné látky, plniva). Lisování se provádí při nízkém lisovacím tlaku a vznikají křehké tablety. Při kontaktu tablety s vlhkostí se uvolňuje oxid uhličitý a tableta se rychle

rozpadá (během 10-30 s). Nevýhodou je nízká mechanická odolnost a nutnost uchovávání ve speciálních obalech<sup>5,11</sup>.

#### **DuraSolv®** (CIMA Labs, Inc., USA)<sup>2,5</sup>

Tato technologie vychází z předchozí OraSolv® technologie. Tablety vyrobené touto technologií jsou dostatečně pevné. Lze zpracovat léčiva ve vodě rozpustná i nerozpustná do hmotnosti 500 mg<sup>2,5</sup>.

#### **FastMelt®** (Elan Corporation, Irsko)<sup>5</sup>

Touto technologií se vyrábějí vysoce porézní tablety. Obsahují také šumivou složku, která zajišťuje jejich rychlý rozpad (do 15-30 s)<sup>5</sup>.

#### **Flashtab®** (Prographarm Labs, Francie)<sup>5,11</sup>

Při této technologii může být léčivo inkorporováno do tablety ve formě obalených krystalů, či obalených nebo neobalených mikrogranulí. Používané pomocné látky (škrob, celulóza, přímo lisovatelné cukry) zajišťují pevnost tablet a při kontaktu s tekutinou také její bobtnání. Rozpadavost tablet se optimalizuje přidáním rozvolňovačů. Obalením léčivé látky se současně maskuje její případná nepříjemná chuť<sup>5,11</sup>.

#### **Multiflash®** (Prographarm Labs, Francie)<sup>5</sup>

Touto technologií se tablety připravují z obalených mikrogranulí a rychle se rozpadajícího základu. Tablety neadherují k mukózní sliznici. Kombinací několika typů mikrogranulí může být docíleno řízeného uvolňování léčivé látky<sup>5</sup>.

#### **Technologie firmy Daiichi** (Daiichi-Sankyo, Japonsko)<sup>5</sup>

Při tomto procesu vznikají tablety vhodných vlastností. Toho je možné dosáhnout díky změně skupenství některých látek během výroby. Používají se nízkotající pomocné látky (např. xylitol, trehalosa). Změny skupenství (sublimace) těchto látek se dosáhne zahříváním směsi na teplotu přesahující 90 °C. Tento krok zvyšuje pórovitost a zároveň pevnost tablet. Důležitou složkou tabletoviny je erythritol, který má pozitivní vliv na pevnost a dobu rozpadu tablet<sup>5</sup>.

**Ziplot<sup>®</sup>** (Eurand, USA)<sup>5,14</sup>

Tato technologie využívá kombinaci ve vodě nerozpustné anorganické látky s jedním nebo více rozvolňovadly. Výsledkem jsou tablety s dobrými mechanickými vlastnostmi a rychlým rozpadem. Je možné použít léčivo rozpustné a/nebo nerozpustné ve vodě, které se přidává do tabletoviny buď volně nebo ve formě obalených mikročástic<sup>5,14</sup>.

Další příklady patentovaných technologií přímého lisování jsou: Frosta<sup>®</sup> (Akina Inc., USA), ProMelt<sup>®</sup> (aaiPharma, USA), EasyTec<sup>®</sup> Tablets (Antares Pharma, USA), Fast Oral Technology<sup>®</sup>, D-Zolv<sup>®</sup> (Capricorn Pharma Inc., USA) a Oro-dispersible tablets<sup>®</sup> (Grupo vita, Španělsko)<sup>5</sup>.

#### **4. 1. 3. 3. Ostatní postupy<sup>5,11</sup>**

Mezi další postupy při výrobě ODT formulací lze zařadit tvarování zvlhčené tabletoviny, vypařování rozpouštědla nebo tavení.

Při tvarování zvlhčené tabletoviny se směs nejprve navlhčí rozpouštědlem (např. ethanol, voda). Tato vlhká hmota se následně lisuje<sup>5</sup>.

#### **Patentované technologie:**

##### **Technologie firmy Takeda (Takeda, Japonsko)<sup>5</sup>**

Tablety se tvarují lisováním. Tabletovinu tvoří účinná látka se směsí škrobů a cukrů, ke kterým se přidává vhodné množství vody. Vlhká hmota se po vylisování suší. Výsledné tablety jsou pórovité a dostatečně pevné, s hmotností 1-2 g a rozpadem 30-50 s<sup>5</sup>.

##### **Technologie firmy Novartis Consumer Health<sup>®</sup> (Novartis, Švýcarsko)<sup>5</sup>**

Roztok nebo disperze účinné látky se rozlévá do forem. Rozpouštědlo se vypaří při zvýšené teplotě, sníženém tlaku nebo mikrovlnným sušením. Forma může současně plnit funkci obalu. Technologie se vztahuje jen na tablety o malé hmotnosti s nízkou dávkou účinné látky<sup>5</sup>.

### **Technologie firmy Nippon Shinyaku (Nippon Shinyaku, Japonsko)<sup>5</sup>**

Zvlhčená směs obsahující účinnou látku a cukry rozpustné ve vodě se lisuje a suší. Vznikají tablety dobrého vzhledu, vhodných fyzikálně-chemických vlastností a rozpadu do 30 s.<sup>5</sup>

### **FlashDose<sup>®</sup> (Fuisz Technologies Ltd., USA)<sup>5,11</sup>**

Při výrobě se využívají speciálně upravená vlákna, která jsou tvořena sacharidy (např. sacharosa, dextrosa, laktosa a fruktosa). Sacharidy se na vlákna přeměňují během procesu tavení a odstředování. Dochází k částečné rekrystalizaci, díky které má materiál dobré tokové vlastnosti a lisovatelnost. Takto zpracovaný materiál se rozdrtí a smíchá s účinnou látkou (ve formě prášku nebo obalovaných mikročástic) a s dalšími pomocnými látkami a směs se tabletuje. Lze zpracovat i větší dávky účinné látky, tablety se rychle rozpadají a jsou dostatečně pevné. Při výrobě se používá vysoká teplota, proto je technologie nevhodná pro tepelně nestabilní látky<sup>5,11</sup>.

## **4. 2. MAZADLA V TABLETÁCH<sup>12,17,21,22</sup>**

Mazadla jsou pomocné látky, které snižují tření při lisování, zabraňují lepení tabletoviny na trny tabletovacích lisů a snižují tření mezi tabletou a kovovým povrchem výrobního zařízení při vysouvání tablety z matrice<sup>12</sup>. Jejich mechanismus účinku spočívá ve vytvoření kontinuálního filmu mezi dvěma kluznými plochami. Téměř vždy se jedná o organické nebo anorganické pevné látky se snadno deformovatelnou strukturou<sup>21</sup>. Vzhledem k hydrofobnímu charakteru většina mazadel působí prodloužení doby rozpadu tablet a snížení disoluce účinné látky<sup>17</sup>.

Pro efektivní mazadlo jsou důležité tyto vlastnosti – nízké smykové napětí, relativně vysoká teplota tání, velký specifický povrch/malá velikost částic, amfifilní charakter a tendence vytvářet film<sup>22</sup>.

### **Ideální mazadlo vykazuje následující vlastnosti<sup>21</sup>:**

- Musí být schválené regulačními autoritami.
- Mělo by významně snižovat tření.

- Mělo by být efektivní v nízkých koncentracích, aby nadměrně nezvyšovalo hmotnost tablet.
- Nemělo by mít vedlejší účinky, co se týče formulace nebo vlastností tablet.
- Mělo by být chemicky inertní, bílé, bez chuti a bez zápachu.
- Nemělo by měnit vlastnosti při různých způsobech zpracování.
- Šarže by měly vykazovat stejné vlastnosti.
- Mělo by být levné a snadno dostupné.

#### 4. 2. 1. Rozdělení mazadel<sup>21-23</sup>

Mazadla je možné dělit z několika hledisek. Například je lze dělit podle chemické struktury na soli kovů s mastnými kyselinami, mastné kyseliny, estery mastných kyselin, alkoholy mastných kyselin, oleje, anorganické sloučeniny a polymery<sup>21-23</sup>.

##### **Soli kovů s mastnými kyselinami<sup>22,23</sup>**

Jedná se o nejpoužívanější skupinu mazadel<sup>23</sup>. Zástupci jsou např. stearan hořečnatý, stearan hlinitý, stearan vápenatý, stearan sodný a stearan zinečnatý. Používají se v rozsahu koncentrací od 0,25-1,0 % (w/w)<sup>22</sup>. Na rozdíl od mastných kyselin mají vyšší teploty tání. Účinnost stoupá s rostoucím uhlovodíkovým řetězcem. Snižují koeficient tření k hodnotám okolo 0,1. Použití nadměrného množství těchto mazadel může vést ke snížení disoluce účinné látky z tablety<sup>23</sup>.

##### **Mastné kyseliny<sup>23</sup>**

Mastné kyseliny jsou také často používanou skupinou mazadel. Nejdůležitějším zástupcem je kyselina stearová. Jedná se o nasycenou jednosytnou kyselinu s přímým řetězcem. Jejimi zdroji jsou živočišné tuky, bavlníková semena, kukuřice a kokosové ořechy. Může obsahovat malé množství dalších složek jako např. kyselinu myristovou a kyselinu palmitovou. V závislosti na poměru kyseliny stearové a kyseliny palmitové může mít makrokrystalickou (45:55 (w/w)) nebo mikrokrystalickou strukturu (50:50 až 90:10 (w/w)). Dále může být tvrdá, křehká, měkká nebo drobivá. Kyselina stearová snižuje koeficient tření k hodnotám

blízko 0,1 podobně jako soli kovů s mastnými kyselinami. Koeficient tření se liší v závislosti na druhu kovu, který je použit jako povrch výrobního zařízení<sup>23</sup>.

### **Estery mastných kyselin<sup>21,22</sup>**

Podobně jako mastné kyseliny mají vodu odpuzující charakter<sup>21</sup>. Nejčastěji používaný je stearylfumarát sodný (Pruv<sup>®</sup>, Lubripharm<sup>®</sup> SSF) a glycerol-dibehenát (Compritol<sup>®</sup> 888). V porovnání se stearanem hořečnatým méně snižují pevnost tablet a rychlost disoluce účinné látky<sup>22</sup>. Další příklady těchto látek jsou např. laurylsíran sodný, laurylsíran hořečnatý, glycerol-palmitostearát (Precitol<sup>®</sup> ATO), monopalmitát sacharosy, monolaurát sacharosy<sup>21,22</sup>.

### **Alkoholy mastných kyselin<sup>22</sup>**

Obecně jsou mastné kyseliny účinnější než odpovídající alkoholy a alkoholy jsou účinnější než odpovídající uhlovodíky. Používají se mastné alkoholy s počtem uhlíků v řetězci od C12 do C22. Účinnost stoupá s rostoucím uhlovodíkovým řetězcem až do určitého bodu, např. oktadekanol (C18) je účinnější než alkoholy s kratším i delším řetězcem. Účinnost oktadekanolu se snižuje s rostoucí dobou působení lisovací síly. V porovnání se solemi kovů s mastnými kyselinami jsou alkoholy méně účinné, což je způsobeno jejich nižší teplotou tání<sup>22</sup>.

### **Oleje<sup>22</sup>**

Z olejů se používá např. hydrogenovaný rostlinný olej (Lubritab<sup>®</sup>), hydrogenovaný ricinový olej (Cutina<sup>®</sup> HR) a hydrogenovaný bavlníkový olej (Sterotex<sup>®</sup> K)<sup>22</sup>.

### **Anorganické sloučeniny<sup>21,23</sup>**

Z anorganických sloučenin je často používán mastek. Jedná se o přirozeně se vyskytující křemičitan hořečnatý, který je prakticky nerozpustný ve vodě. V porovnání se stearanem hořečnatým je méně účinný, méně snižuje pevnost tablet a nesnižuje rychlost disoluce účinné látky<sup>21</sup>. Používá se samostatně nebo v kombinaci se stearanem hořečnatým v případech, kdy je použití stearanu hořečnatého nevhodné<sup>23</sup>.

## **Polymery<sup>21-23</sup>**

Používají se vysokomolekulární polyethylenglykoly (makrogoly), např. PEG 4000 a PEG 6000 (Carbowax<sup>®</sup> 6000)<sup>21,22</sup>. Jsou rozpustné ve vodě, ale méně účinné než stearan hořečnatý<sup>21</sup>. Používají se v případech, kdy je použití stearanu hořečnatého nevhodné z hlediska chemické inkompability nebo negativního ovlivnění vlastností tablet<sup>23</sup>.

Další zástupci této skupiny jsou kopolymer polyoxyethylen-polyoxypropylen (Lutrol<sup>®</sup> F68) a polytetrafluorethylen (Fluon<sup>®</sup> L 169)<sup>22</sup>.

### **4. 2. 2. Stearan hořečnatý<sup>21,24</sup>**

#### **Vlastnosti<sup>24</sup>:**

Empirický vzorec:  $C_{36}H_{70}MgO_4$

Molekulová hmotnost: 591,24

Hustota: 1,092 g/cm<sup>3</sup>

Sypná hustota: 0,159 g/cm<sup>3</sup>

Setřesná hustota: 0,286 g/cm<sup>3</sup>

Bod tání: 117-150 °C komerčně vyráběný, 126-130 °C vysoce čistý

Rozpustnost: ethanol, ether, voda – prakticky nerozpustný

teplý benzen, teplý ethanol – částečně rozpustný

Specifický povrch: 1,6-14,8 m<sup>2</sup>/g

Inkompatibility: silné kyseliny, alkálie, soli železa, silně oxidující látky, kyselina acetylsalicylová, některé vitamíny, soli alkaloidů

Stearan hořečnatý je velmi jemný bílý prášek. Má slabý zápach po kyselině stearové a charakteristickou chuť. Používá se především jako mazadlo při výrobě tablet<sup>24</sup>. Jedná se o nejpoužívanější a nejúčinnější mazadlo. Používá se jako standart pro srovnávání ostatních látek. Je vysoce efektivní v nízkých koncentracích 0,25-0,5 % (w/w)<sup>21</sup>. Používá se také v kosmetickém a potravinářském průmyslu. Stearan hořečnatý je stabilní, měl by být uchováván ve vzduchotěsných nádobách na suchém a chladném místě.

Jedná se o sloučeninu hořčíku se směsí pevných organických kyselin získávaných z potravinových zdrojů. Obsahuje stearan hořečnatý a palmitan

hořečnatý v různých poměrech. Obsahuje 4,0-5,0 % hořčíku. Minimální obsah stearanu hořečnatého je 40,0 %. Celkový obsah stearanu a palmitanu hořečnatého je minimálně 90,0 %<sup>24</sup>. Dále mohou být přítomny i hořečnaté soli jiných mastných kyselin (nasyčených i nenasycených). Protože je tedy složení látky lehce proměnlivé, mohou se produkty různých výrobců lišit v chemických, fyzikálních i mazacích vlastnostech<sup>21</sup>.

Z hlediska bezpečnosti je stearan hořečnatý považován za netoxický při perorálním podání. Při konzumaci většího množství může mít laxativní účinky nebo může vyvolat podráždění sliznic. Při studiích toxicity na zvířatech bylo prokázáno, že je nedráždivý k pokožce a nekarcinogenní.

Stearan hořečnatý je hydrofobní<sup>24</sup>. V důsledku orientace molekuly vytváří vodu odpuzující vrstvu na vnějším povrchu a uvnitř pórovité struktury tablet. Kovová složka molekuly je v kontaktu s povrchem tablety a uhlovodíkové řetězce jsou orientovány kolmo k povrchu. Proto je ztíženo nebo úplně omezeno pronikání vodných roztoků do tablety. Tato vlastnost vede k prodloužení doby rozpadu tablet a zpomalení disoluce účinné látky.

Ačkoli se jedná o nejúčinnější mazadlo, jeho použití vede ke zhoršení lisovatelnosti a smáčitelnosti, zpoždění doby rozpadu tablet a disoluce účinné látky. Často také snižuje pevnost tablet. Je to v důsledku toho, že vytváří tenkou vrstvu okolo všech částic a tím dochází ke zvětšení vzdálenosti a oslabení vazeb mezi jednotlivými částicemi<sup>21</sup>.

#### **4. 2. 3. Stearan vápenatý<sup>16,25</sup>**

##### **Vlastnosti<sup>25</sup>:**

Empirický vzorec:  $C_{36}H_{70}CaO_4$

Molekulová hmotnost: 607,03

Hustota: 1,064-1,096 g/cm<sup>3</sup>

Sypná hustota: 0,16-0,38 g/cm<sup>3</sup>

Setřesná hustota: 0,20-0,48 g/cm<sup>3</sup>

Bod tání: 147-160 °C

Rozpustnost: ethanol, ether, chloroform, aceton, voda – prakticky nerozpustný

horké alkoholy, horké rostlinné a minerální oleje – částečně rozpustný

horký pyridin – rozpustný

Specifický povrch: 4,73-8,03 m<sup>2</sup>/g

Inkompatibility: silná oxidační činidla, minerální kyseliny, alkálie, organické kyseliny, aminy s nízkou molekulovou hmotností

Stearan vápenatý je jemný bílý až nažloutlý prášek. Má nepatrný charakteristický zápach. Používá se jako mazadlo při výrobě tablet v koncentracích až k 1 % (w/w). Ačkoli má dobré antiadherentní a mazací vlastnosti, jeho kluzné vlastnosti jsou špatné. Používá se také v kosmetickém a potravinářském průmyslu jako emulgátor, stabilizátor a suspenzační činidlo. Stearan vápenatý je stabilní, měl by být skladován v dobře uzavřených nádobách na suchém a chladném místě. Je považován za relativně netoxický a nedráždivý.

Jedná se o sloučeninu vápníku se směsí pevných organických kyselin získávaných z potravinových zdrojů. Obsahuje stearan vápenatý a palmitan vápenatý v různých poměrech. Obsahuje 6,4-7,4 % vápníku. Minimální obsah stearanu vápenatého je 40,0 %. Celkový obsah stearanu a palmitanu vápenatého je minimálně 90,0 %.

Vyrábí se reakcí chloridu vápenatého se směsí sodných solí stearové a palmitové kyseliny. Vzniklý produkt se promývá vodou, aby se odstranil chlorid sodný<sup>25</sup>.

Stearan vápenatý má podobné vlastnosti a použití jako stearan hořečnatý, ale má oproti němu méně mýdlovou chuť<sup>16</sup>.

#### **4. 2. 4. Stearylfumarát sodný<sup>23,26</sup>**

##### **Vlastnosti<sup>26</sup>:**

Empirický vzorec: C<sub>22</sub>H<sub>39</sub>NaO<sub>4</sub>

Molekulová hmotnost: 390,5

Acidita/bazicitá: pH 8,3 pro 5% vodný roztok při 90 °C

Hustota: 1,107 g/cm<sup>3</sup>

Sypná hustota: 0,2-0,35 g/cm<sup>3</sup>

Setřesná hustota: 0,3-0,5 g/cm<sup>3</sup>

Bod tání: 224-245 °C

Rozpustnost: aceton, chloroform, ethanol – prakticky nerozpustný  
methanol – částečně rozpustný  
voda – rozpustný v poměru 1:20000 při 25 °C, 1:10 při 80 °C,  
1:5 při 90 °C

Specifický povrch: 1,2-2,0 m<sup>2</sup>/g

Inkompatibility: chlorhexidinacetát

Stearyl fumarát sodný je jemný bílý prášek. Používá se jako mazadlo při výrobě tablet, nejčastěji v koncentracích 0,5-2,0 % (w/w). Používá se také v potravinářském průmyslu, např. jako stabilizátor v pečivu. Jeho stabilita je zhruba 3 roky, pokud je uchováván při pokojové teplotě v nádobách z jantarového skla s polyethylenovým šroubovacím uzávěrem. Větší objemy mohou být uchovávány v dobře uzavřených nádobách na suchém a chladném místě.

Vyrábí se reakcí stearylalkoholu s maleinanhydridem. Produkt této reakce je následně izomerizován a vzniká monostearyl fumarát, ze kterého vzniká sůl stearyl fumarát sodný.

K výrobě perorálních lékových forem se používá především z důvodu jeho netoxicity a nedráždivosti. Při studiích na zvířatech bylo prokázáno, že 80 % stearyl fumarátu sodného se absorbuje a 35 % se rychle metabolizuje. Část, která se absorbuje, je hydrolyzována na stearylalkohol a kyselinu fumarovou. Stearylalkohol je poté oxidován na kyselinu stearovou. Stearylalkohol a kyselina stearová se přirozeně vyskytují v různých potravinách a kyselina fumarová je běžnou složkou lidských tkání. Část, která se neabsorbuje, je vyloučena v nezměněné podobě stolicí do 24 hodin.

Stearyl fumarát sodný je méně hydrofobní než stearan hořečnatý nebo kyselina stearová, a proto méně snižuje disoluci účinné látky<sup>26</sup>. Je stejně účinný jako stearan hořečnatý<sup>23</sup>.

## 5. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 5. 1. POUŽITÉ SUROVINY

- **Parreck® ODT** (Merck KGaA, SRN)  
číslo šarže: F 1889390 624  
Směsné suché pojivo s mannitolem a sodnou solí kroskarmelosy.
- **Stearan hořečnatý** (Acros Organics, USA)  
číslo šarže: A 011241701
- **Stearan vápenatý** (dodavatel Zentiva Group, a.s.)  
číslo šarže: 090112
- **Lubripharm® SSF** (SPI Pharma, Francie)  
číslo šarže: 07F119  
Stearyl fumarát sodný.

## 5. 2. POUŽITÉ PŘÍSTROJE

- **Analytické váhy AND HR-120**

Výrobce: A&D Company, Limited, Japonsko

Analytické váhy s váživostí 120 g, s přesností 0,1 mg a s průměrem misky 90 mm.

- **Digitální váhy KERN 440-33N**

Výrobce: GOTTL KERN & SOHN GmbH, SRN

Digitální váhy s váživostí 200 g, s přesností 0,01 g a s průměrem misky 105 mm.

- **Mísící krychle KB 15S**

Výrobce: Erweka GmbH, SRN

Mísící krychle vyrobená z nerezové oceli o objemu 3,5 l, která je umístěná na pohonné jednotce Erweka AR 401, rychlost otáček je nastavitelná.

- **Přístroj na hodnocení sypnosti ERWEKA GTB**

Výrobce: Erweka GmbH, SRN

Základní součástí přístroje je násypka a zabudované váhy. Zařízení umožňuje měřit rychlost výtoku prášku z násypky a sypný úhel.

- **Přístroj na stanovení sypné a setřesné hustoty ERWEKA SVM 102**

Výrobce: Erweka GmbH, SRN

Jedná se o zařízení, které umožňuje vertikální pohyb odměrného válce, což umožňuje měření setřesného objemu. Výška a frekvence zdvihu jsou nastavitelné.

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

Výrobce: Zwick GmbH & Co, SRN

Materiálový testovací stroj vyvíjí sílu v tahu i tlaku 50 kN. K lisování tablet slouží ocelová matrice s horním a dolním lisovacím trnem.

- **Přístroj na stanovení doby rozpadu tablet a tobolek Erweka ZT 301**

Výrobce: Erweka GmbH, SRN

Přístroj se skládá ze závěsného zařízení na košíčky, kádinky pro médium, košíčku se šesti trubicemi uspořádanými do kruhu, které jsou na spodní straně uzavřené nerezovou mřížkou, zařízení umožňujícího vertikální pohyb košíčku, vodní lázně a termostatické jednotky.

- **Schleunigerův přístroj pro měření pevnosti a rozměrů tablet Tablet Tester 8M**

Výrobce: K. Schleuniger, Švýcarsko

Přístroj se skládá ze dvou proti sobě postavených čelistí, z nichž se jedna pohybuje směrem ke druhé. Přístroj umožňuje měřit rozměry tablet a sílu potřebnou k rozdrcení tablety.

### **5. 3. POSTUP PRÁCE**

Experimentální část práce se skládala z několika kroků. Prvním krokem byla příprava tabletovin, u kterých byla následně hodnocena sypnost a sypná a setřesná hustota. Následně byly z tabletovin lisovány tablety, při lisování byl hodnocen energetický profil lisovacího procesu a vytlačovací síla. U tablet byla hodnocena pevnost tablet v tahu a doba rozpadu. Naměřené hodnoty byly následně statisticky a graficky zpracovány.

#### **5. 3. 1. Příprava tabletovin**

Celkem bylo připraveno 6 tabletovin. Jednalo se o směsi Parateck<sup>®</sup> ODT se třemi různými mazadly. Každé mazadlo bylo použito ve dvou koncentracích 0,5 % a 1 %. Použitá mazadla byla stearan hořčnatý, stearan vápenatý a stearyl fumarát sodný. Bylo připraveno 50 g od každé směsi. Směsi byly připraveny v mísící krychli, která se otáčela rychlostí 17 otáček/min a mísení probíhalo po dobu 2,5 minut.

#### **5. 3. 2. Hodnocení tokových vlastností**

##### **5. 3. 2. 1. Hodnocení sypnosti**

Sypnost byla hodnocena ihned po přípravě tabletovin. Hodnocení bylo provedeno základní metodou pro měření rychlosti vytékání otvorem, dle metody uvedené v kapitole 2. 9. 36. Tok prášku v Českém lékopise 2009, Doplnku 2010<sup>27</sup>. K hodnocení byl použit přístroj na hodnocení sypnosti ERWEKA GTB.

Sypnost se měřila dvěma způsoby. První způsob spočíval v měření doby potřebné k odsypání určitého množství tabletovin z násypky do misky. Do násypky o objemu 100 ml s otvorem o velikosti 1 cm bylo volně nasypáno 40 g tabletovin a po otevření otvoru se začal měřit čas. Každá tabletovina byla změřena pětkrát a ze získaných hodnot byl vypočítán průměr a směrodatná odchylka.

Při druhém způsobu byla měřena hmotnost tabletovin, která se odsypala z násypky za 3 sekundy. Každá tabletovina byla změřena pětkrát a ze získaných hodnot byl vypočítán průměr a směrodatná odchylka.

### 5. 3. 2. 2. Hodnocení sypné a setřesné hustoty

Hodnocení sypné a setřesné hustoty bylo provedeno podle metody uvedené v kapitole 2. 9. 34. Sypná hustota a setřesná hustota prášků v Českém lékopise 2009, Doplněk 2015<sup>28</sup>. K hodnocení byl použit přístroj Erweka SVM 102.

Do zváženého odměrného válce bylo volně nasypáno 50 ml prášku, což byl sypný objem. Potom byl odměrný válec se vzorkem zvážen. Hmotnost válce byla odečtena a byla získána hmotnost prášku. Sypná hustota je poměr mezi hmotností prášku a jeho sypným objemem (vzorec č. 1). Dalším krokem bylo zapnutí přístroje a určení setřesného objemu po 1250 sklepnutích. Setřesná hustota je poměr mezi hmotností prášku a jeho setřesným objemem (vzorec č. 2). Setřesný objem každé směsi byl změřen třikrát a ze získaných hodnot byl vypočítán průměr a směrodatná odchylka. Sypná a setřesná hustota byla vypočítána pro všechna měření a z těchto hodnot byl následně vypočítán průměr a směrodatná odchylka. Z průměrných hodnot sypné a setřesné hustoty byl vypočítán Hausnerův poměr (vzorec č. 3).

Výpočet sypné hustoty podle vzorce (1)<sup>28</sup>:

$$\rho_{sy} = \frac{m}{V_0} \quad (1)$$

$\rho_{sy}$  – sypná hustota [ $\text{g}/\text{cm}^3$ ]

$m$  – hmotnost vzorku [g]

$V_0$  – sypný objem [ml]

Výpočet setřesné hustoty podle vzorce (2)<sup>28</sup>:

$$\rho_{se} = \frac{m}{V_{1250}} \quad (2)$$

$\rho_{se}$  – setřesná hustota [ $\text{g}/\text{cm}^3$ ]

$m$  - hmotnost vzorku [g]

$V_{1250}$  – setřesný objem [ml]

Výpočet Hausnerova poměru podle vzorce (3)<sup>27</sup>:

$$\text{HP} = \frac{\rho_{se}}{\rho_{sy}} \quad (3)$$

HP – Hausnerův poměr

$\rho_{se}$  – setřesná hustota [ $\text{g}/\text{cm}^3$ ]

$\rho_{sy}$  – sypná hustota [ $\text{g}/\text{cm}^3$ ]

### 5. 3. 3. Lisování tablet

Pro každou tabletu bylo naváženo  $0,5000 \pm 0,0010$  g tabletoviny, která byla následně lisována. Nejprve byla navážka kvantitativně převedena do vyčištěné kovové matrice o průměru 13 mm se zasunutým spodním lisovacím trnem. Následně byla tabletovina v matrici mírně sklepána a volně byl zasunut horní lisovací trn. Poté byla matrice umístěna mezi čelisti lisovacího zařízení. Před samotným lisováním byly v počítačovém programu testXpert V 9.01 nastaveny požadované parametry lisování. Rychlost lisování byla 40 mm/min, předzatížení 2 N a rychlost předzatížení 2 mm/s. Byly použity tři lisovací síly – 5 kN, 7 kN a 9 kN. Po vylisování každé tablety se čelisti lisovacího zařízení začaly oddalovat, následně byla matrice vyjmuta, byl odstraněn dolní lisovací trn a tableta byla vysunuta přitlačením na horní lisovací trn. Před lisováním další tablety byla matrice vyčištěna suchou gázou. Celkem bylo lisováno 16 tablet od každé lisovací síly. Při lisování prvních deseti tablet byl zaznamenáván energetický profil lisovacího procesu. Výsledkem byl záznam „síla-dráha“ a energetický profil lisovacího procesu (viz níže). Tento záznam vyjadřuje závislost lisovací síly na dráze horního lisovacího trnu a číselné vyjádření jednotlivých energií, které charakterizují lisovací proces. U dalších šesti tablet byla hodnocena vytlačovací síla, která byla měřena při vytlačování tablety horním lisovacím trnem při současně odjištěném dolním lisovacím trnu.

Energetický profil lisovacího procesu:

$E_1$  [J] – energie předlisování = energie spotřebovaná na překonání tření mezi částicemi navzájem a mezi částicemi a stěnami matrice

$E_2$  [J] – energie plastické deformace = energie akumulovaná v tabletě, která byla spotřebovaná na tvorbu vazeb mezi jednotlivými částicemi

$E_3$  [J] – energie elastické deformace = energie, která se z tablety uvolnila při její relaxaci

$E_{\max}$  [J] – celková energie lisování ( $E_1 + E_2 + E_3$ )

$E_{\text{lis}}$  [J] – energie lisování ( $E_2 + E_3$ )

**Plasticita [%]** - je vypočítána podle vzorce (4)<sup>29</sup>:

$$PI = \frac{E_2}{E_2 + E_3} \times 100 \quad (4)$$

#### 5. 3. 4. Hodnocení pevnosti tablet v tahu

Pevnost tablet byla hodnocena po 24 hodinách od vylisování tablet a ke zkoušce bylo použito vždy 10 tablet od každé lisovací síly. K hodnocení byl použit Schleunigerův přístroj pro měření pevnosti a rozměrů tablet Tablet Tester 8M.

Nejprve byly tablety do přístroje umístěny axiálně a byla změřena jejich výška. Poté byly umístěny radiálně a byl změřen jejich průměr a následně destrukční síla potřebná k rozdrčení tablet. Mezi měření jednotlivých tablet byl vždy přístroj očištěn od zbytků rozdrčených tablet.

Pevnost tablet v tahu byla počítána podle vzorce (5)<sup>30</sup>:

$$P = \frac{2F}{\pi dh} \quad (5)$$

P – pevnost tablet v tahu [MPa]

F – destrukční síla [N]

d – průměr tablety [mm]

h – výška tablety [mm]

#### 5. 3. 5. Hodnocení doby rozpadu tablet

Hodnocení doby rozpadu tablet bylo provedeno podle metody uvedené v kapitole 2. 9. 1. Zkouška rozpadavosti tablet a tobolek v Českém lékopise 2009, Doplněk 2011<sup>31</sup>. Hodnocení bylo provedeno po 24 hodinách od vylisování tablet a ke zkoušce bylo vždy použito 6 tablet od každé lisovací síly. K hodnocení byl použit přístroj Erweka ZT 301.

Tablety byly umístěny do závěsného zařízení s košíčky, které se vertikálně pohybovalo v kádince se 750 ml čišťené vody vytemperované na teplotu  $37 \pm 1$  °C. Byl měřen čas od uvedení přístroje do chodu až do momentu, kdy došlo k úplnému rozpadu tablety, tedy kdy mřížkou propadla poslední část tablety.

### **5. 3. 6. Statistické vyhodnocení výsledků**

Naměřené hodnoty tokových vlastností, pevnosti tablet v tahu a doby rozpadu tablet byly statisticky zpracovány v počítačovém programu MS Excel. Energetický profil lisovacího procesu a vytlačovací síla byly hodnoceny přímo během lisování pomocí počítačového programu test Xpert V 9.01. Při nejasnosti v rozdílu hodnot byl použit nepárový t-test na hladině významnosti 0,05.

## 6. TABULKY A GRAFY

### 6. 1. SEZNAM ZKRATEK POUŽITÝCH V TABULKÁCH A GRAFECH

CaSt		stearan vápenatý
DR	[s]	doba rozpadu
DS	[s]	doba sypání 40 g látky
E <sub>1</sub>	[J]	energie předlisování
E <sub>2</sub>	[J]	energie plastické deformace
E <sub>3</sub>	[J]	energie elastické deformace
E <sub>lis</sub>	[J]	energie lisování
E <sub>max</sub>	[J]	celková energie lisování
F	[N]	destrukční síla
F <sub>v</sub>	[N]	vytlačovací síla
h	[mm]	výška tablety
HP		Hausnerův poměr
LF		Lubripharm <sup>®</sup> SSF (stearyl fumarát sodný)
LS	[kN]	lisovací síla
M	[g]	množství odsypané látky za 3 s
m	[g]	hmotnost
MgSt		stearan hořečnatý
P	[MPa]	pevnost tablet v tahu
Par ODT		Pardeck <sup>®</sup> ODT
Pl	[%]	plasticita
V <sub>0</sub>	[ml]	sypný objem
V <sub>1250</sub>	[ml]	setřesný objem
ρ <sub>se</sub>	[g/cm <sup>3</sup> ]	setřesná hustota
ρ <sub>sy</sub>	[g/cm <sup>3</sup> ]	sypná hustota
s		směrodatná odchylka
Ø		průměrná hodnota

## 6. 2. TABULKY

### 6. 2. 1. Tokové vlastnosti

Tabulka č. 1 – Hodnocení sypanosti

Tabletovina	DS [s]		Statistické údaje	M [g]		Statistické údaje
<b>Par ODT</b>	1	6,6	$\emptyset_{DS}=7,0$ $s_{DS}=0,4$	1	21,6	$\emptyset_M=21,1$ $s_M=1,2$
	2	7,5		2	19,8	
	3	7,0		3	20,5	
	4	7,4		4	20,6	
	5	6,7		5	22,8	
<b>Par ODT + 0,5 % MgSt</b>	1	7,9	$\emptyset_{DS}=8,0$ $s_{DS}=0,2$	1	18,4	$\emptyset_M=18,4$ $s_M=0,3$
	2	8,3		2	18,9	
	3	7,8		3	18,3	
	4	8,0		4	18,2	
	5	7,9		5	18,1	
<b>Par ODT + 1 % MgSt</b>	1	7,4	$\emptyset_{DS}=7,5$ $s_{DS}=0,4$	1	18,0	$\emptyset_M=18,3$ $s_M=0,4$
	2	7,7		2	17,9	
	3	6,9		3	18,9	
	4	7,9		4	18,3	
	5	7,8		5	18,2	
<b>Par ODT + 0,5 % CaSt</b>	1	7,5	$\emptyset_{DS}=7,0$ $s_{DS}=0,3$	1	20,2	$\emptyset_M=20,5$ $s_M=0,3$
	2	7,0		2	20,9	
	3	7,2		3	20,6	
	4	6,7		4	20,4	
	5	6,8		5	20,6	
<b>Par ODT + 1 % CaSt</b>	1	8,2	$\emptyset_{DS}=8,3$ $s_{DS}=0,1$	1	18,5	$\emptyset_M=19,0$ $s_M=0,3$
	2	8,3		2	19,4	
	3	8,3		3	18,9	
	4	8,4		4	19,1	
	5	8,3		5	18,9	
<b>Par ODT + 0,5 % LF</b>	1	8,4	$\emptyset_{DS}=8,3$ $s_{DS}=0,2$	1	18,0	$\emptyset_M=18,0$ $s_M=0,3$
	2	8,1		2	17,5	
	3	8,4		3	17,9	
	4	8,3		4	18,3	
	5	8,1		5	18,2	
<b>Par ODT + 1 % LF</b>	1	9,4	$\emptyset_{DS}=9,0$ $s_{DS}=0,4$	1	15,5	$\emptyset_M=16,1$ $s_M=0,4$
	2	9,4		2	16,2	
	3	8,7		3	16,4	
	4	8,6		4	16,2	
	5	8,7		5	16,3	

Tabulka č. 2 – Hodnocení sypné a setřesné hustoty a Hausnerova poměru  
( $V_0=50$  ml)

Tabletovina	$V_{1250}$ [ml]		$\rho_{sy}$ [g/cm <sup>3</sup> ]		$\rho_{se}$ [g/cm <sup>3</sup> ]		m [g]		HP
Par ODT	1	43,20	1	0,5530	1	0,6401	1	27,65	1,16
	2	43,00	2	0,5490	2	0,6384	2	27,45	
	3	43,00	3	0,5492	3	0,6386	3	27,46	
	Ø	43,10	Ø	0,5504	Ø	0,6390	Ø	27,52	
	s	0,12	s	0,0023	s	0,0009	s	0,11	
Par ODT + 0,5 % MgSt	1	42,00	1	0,5722	1	0,6812	1	28,61	1,19
	2	41,50	2	0,5784	2	0,6969	2	28,92	
	3	43,00	3	0,5892	3	0,6851	3	29,46	
	Ø	42,17	Ø	0,5799	Ø	0,6877	Ø	29,00	
	s	0,76	s	0,0086	s	0,0082	s	0,43	
Par ODT + 1 % MgSt	1	42,00	1	0,5778	1	0,6879	1	28,89	1,19
	2	42,50	2	0,5556	2	0,6536	2	27,78	
	3	42,00	3	0,5782	3	0,6883	3	28,91	
	Ø	42,17	Ø	0,5705	Ø	0,6766	Ø	28,53	
	s	0,29	s	0,0129	s	0,0199	s	0,65	
Par ODT + 0,5 % CaSt	1	42,00	1	0,5474	1	0,6517	1	27,37	1,18
	2	43,00	2	0,5812	2	0,6758	2	29,06	
	3	42,50	3	0,5780	3	0,6800	3	28,9	
	Ø	42,50	Ø	0,5689	Ø	0,6692	Ø	28,44	
	s	0,50	s	0,0187	s	0,0153	s	0,93	
Par ODT + 1 % CaSt	1	42,50	1	0,5798	1	0,6821	1	28,99	1,17
	2	43,50	2	0,5884	2	0,6763	2	29,42	
	3	42,50	3	0,5784	3	0,6805	3	28,92	
	Ø	42,83	Ø	0,5822	Ø	0,6796	Ø	29,11	
	s	0,58	s	0,0054	s	0,0030	s	0,27	
Par ODT + 0,5 % LF	1	41,50	1	0,5606	1	0,6754	1	28,03	1,21
	2	41,50	2	0,5574	2	0,6716	2	27,87	
	3	41,00	3	0,5654	3	0,6895	3	28,27	
	Ø	41,33	Ø	0,5611	Ø	0,6788	Ø	28,06	
	s	0,29	s	0,0040	s	0,0094	s	0,20	
Par ODT + 1 % LF	1	42,00	1	0,5690	1	0,6774	1	28,45	1,20
	2	41,50	2	0,5656	2	0,6814	2	28,28	
	3	42,00	3	0,5728	3	0,6819	3	28,64	
	Ø	41,83	Ø	0,5691	Ø	0,6802	Ø	28,46	
	s	0,29	s	0,0036	s	0,0025	s	0,18	

## 6. 2. 2. Hodnocení energetického profilu lisovacího procesu a vytlačovací síly

Tabulka č. 3 – Hodnoty E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub> a E<sub>3</sub>

Tabletovina	LS [kN]	E <sub>1</sub> [J]		E <sub>2</sub> [J]		E <sub>3</sub> [J]	
		Ø <sub>E1</sub>	SE <sub>1</sub>	Ø <sub>E2</sub>	SE <sub>2</sub>	Ø <sub>E3</sub>	SE <sub>3</sub>
<b>Par ODT + 0,5 % MgSt</b>	5	3,771	0,158	3,131	0,028	0,519	0,005
	7	6,123	0,218	4,244	0,028	0,952	0,009
	9	7,910	0,190	5,215	0,038	1,500	0,007
<b>Par ODT + 1 % MgSt</b>	5	3,222	0,094	3,109	0,019	0,527	0,005
	7	5,119	0,061	4,135	0,027	0,958	0,006
	9	7,503	0,040	5,087	0,052	1,518	0,008
<b>Par ODT + 0,5 % CaSt</b>	5	3,390	0,040	3,136	0,021	0,532	0,008
	7	5,556	0,060	4,165	0,026	0,955	0,007
	9	7,918	0,144	5,168	0,045	1,515	0,008
<b>Par ODT + 1 % CaSt</b>	5	3,169	0,069	3,231	0,019	0,526	0,006
	7	5,163	0,108	4,322	0,018	0,958	0,006
	9	7,413	0,158	5,348	0,026	1,516	0,005
<b>Par ODT + 0,5 % LF</b>	5	2,983	0,047	3,239	0,041	0,512	0,006
	7	5,134	0,044	4,332	0,024	0,935	0,003
	9	7,556	0,088	5,327	0,025	1,499	0,015
<b>Par ODT + 1 % LF</b>	5	3,085	0,055	3,105	0,019	0,533	0,008
	7	5,351	0,083	4,203	0,024	0,964	0,004
	9	7,386	0,122	5,242	0,021	1,519	0,003

**Tabulka č. 4 – Hodnoty  $E_{max}$ ,  $E_{lis}$ , plasticity a vytlačovací síly**

Tabletovina	LS [kN]	$E_{max}$ [J]		$E_{lis}$ [J]		PI [%]		$F_v$ [N]	
		$\emptyset_{E_{max}}$	$S_{E_{max}}$	$\emptyset_{E_{lis}}$	$S_{E_{lis}}$	$\emptyset_{PI}$	$S_{PI}$	$\emptyset_{F_v}$	$S_{F_v}$
<b>Par ODT + 0,5 % MgSt</b>	5	7,42	0,15	3,65	0,03	85,78	0,13	21,42	1,05
	7	11,32	0,22	5,20	0,03	81,68	0,16	31,46	1,53
	9	14,63	0,20	6,72	0,04	77,66	0,10	38,82	1,42
<b>Par ODT + 1 % MgSt</b>	5	6,86	0,11	3,64	0,02	85,51	0,09	15,55	0,65
	7	10,21	0,07	5,09	0,03	81,18	0,15	21,88	0,67
	9	14,11	0,15	6,61	0,05	77,01	0,20	27,43	0,80
<b>Par ODT + 0,5 % CaSt</b>	5	7,06	0,05	3,67	0,02	85,49	0,18	16,54	1,52
	7	10,68	0,07	5,12	0,03	81,35	0,12	21,66	2,53
	9	14,6	0,17	6,68	0,05	77,33	0,12	28,81	0,54
<b>Par ODT + 1 % CaSt</b>	5	6,93	0,07	3,76	0,02	86,00	0,13	18,28	1,30
	7	10,44	0,12	5,28	0,02	81,86	0,09	23,33	0,46
	9	14,28	0,17	6,86	0,03	77,91	0,06	29,24	0,43
<b>Par ODT + 0,5 % LF</b>	5	6,73	0,06	3,75	0,04	86,35	0,14	36,07	2,47
	7	10,40	0,05	5,27	0,03	92,25	0,09	63,79	2,05
	9	14,38	0,10	6,83	0,04	78,04	0,14	78,87	3,08
<b>Par ODT + 1 % LF</b>	5	6,72	0,06	3,64	0,02	85,36	0,20	27,89	2,34
	7	10,52	0,09	5,17	0,02	81,34	0,09	36,93	1,17
	9	14,15	0,12	6,76	0,02	77,53	0,08	48,77	3,16

### 6. 2. 3. Pevnost tablet v tahu

Pozn.: Průměr tablet byl 13 mm.

**Tabulka č. 5 - Pevnost tablet v tahu – Par ODT + 0,5 % MgSt; LS 5 kN**

<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>Statistické údaje</b>
3,65	55	0,7379	<b><math>\bar{\sigma}_p=0,7780</math></b> <b><math>s_p=0,0388</math></b>
3,64	54	0,7265	
3,68	56	0,7452	
3,65	58	0,7782	
3,63	59	0,7959	
3,59	60	0,8185	
3,65	55	0,7379	
3,64	62	0,8341	
3,61	60	0,8139	
3,65	59	0,7916	

**Tabulka č. 6 - Pevnost tablet v tahu – Par ODT + 0,5 % MgSt; LS 7 kN**

<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>Statistické údaje</b>
3,44	78	1,1104	<b><math>\bar{\sigma}_p=1,1979</math></b> <b><math>s_p=0,0436</math></b>
3,52	83	1,1547	
3,47	84	1,1855	
3,50	84	1,1753	
3,48	87	1,2243	
3,48	87	1,2243	
3,49	85	1,1927	
3,50	87	1,2173	
3,50	90	1,2592	
3,49	88	1,2348	

**Tabulka č. 7 - Pevnost tablet v tahu – Par ODT + 0,5 % MgSt; LS 9 kN**

<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>Statistické údaje</b>
3,39	108	1,5601	<b>Ø<sub>p</sub>=1,6730</b> <b>s<sub>p</sub>=0,0582</b>
3,35	113	1,6518	
3,37	112	1,6275	
3,35	118	1,7249	
3,39	116	1,6757	
3,37	118	1,7147	
3,38	118	1,7096	
3,41	117	1,6802	
3,37	112	1,6275	
3,37	121	1,7583	

**Tabulka č. 8 - Pevnost tablet v tahu – Par ODT + 1 % MgSt; LS 5 kN**

<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>Statistické údaje</b>
3,61	51	0,6918	<b>Ø<sub>p</sub>=0,7222</b> <b>s<sub>p</sub>=0,0196</b>
3,65	53	0,7111	
3,64	52	0,6996	
3,63	53	0,7150	
3,67	54	0,7206	
3,66	55	0,7359	
3,65	56	0,7513	
3,66	55	0,7359	
3,61	55	0,7461	
3,63	53	0,7150	

**Tabulka č. 9 - Pevnost tablet v tahu – Par ODT + 1 % MgSt; LS 7 kN**

<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>Statistické údaje</b>
3,45	84	1,1923	<b><math>\bar{\sigma}_p=1,2158</math></b> <b><math>s_p=0,0286</math></b>
3,48	85	1,1961	
3,50	85	1,1893	
3,48	85	1,1961	
3,48	88	1,2383	
3,48	84	1,1821	
3,49	87	1,2208	
3,48	90	1,2665	
3,50	88	1,2313	
3,50	89	1,2453	

**Tabulka č. 10 - Pevnost tablet v tahu – Par ODT + 1 % MgSt; LS 9 kN**

<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>Statistické údaje</b>
3,37	116	1,6856	<b><math>\bar{\sigma}_p=1,7222</math></b> <b><math>s_p=0,0375</math></b>
3,42	117	1,6753	
3,38	118	1,7096	
3,40	117	1,6852	
3,38	120	1,7386	
3,40	124	1,7860	
3,41	119	1,7089	
3,41	120	1,7233	
3,42	121	1,7326	
3,39	123	1,7768	

**Tabulka č. 11 - Pevnost tablet v tahu – Par ODT + 0,5 % CaSt; LS 5 kN**

<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>Statistické údaje</b>
3,65	56	0,7513	<b>Ø<sub>p</sub>=0,7680</b> <b>sp=0,0250</b>
3,65	56	0,7513	
3,64	55	0,7399	
3,65	55	0,7379	
3,61	57	0,7732	
3,64	58	0,7803	
3,65	58	0,7782	
3,61	56	0,7597	
3,59	60	0,8185	
3,66	59	0,7894	

**Tabulka č. 12 - Pevnost tablet v tahu – Par ODT + 0,5 % CaSt; LS 7 kN**

<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>Statistické údaje</b>
3,47	80	1,1290	<b>Ø<sub>p</sub>=1,1971</b> <b>sp=0,0416</b>
3,48	87	1,2243	
3,49	84	1,1787	
3,49	85	1,1927	
3,46	81	1,1464	
3,46	84	1,1889	
3,49	89	1,2488	
3,49	84	1,1787	
3,46	87	1,2313	
3,48	89	1,2524	

**Tabulka č. 13- Pevnost tablet v tahu – Par ODT + 0,5 % CaSt; LS 9 kN**

<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>Statistické údaje</b>
3,36	115	1,6761	<b>Ø<sub>p</sub>=1,6551</b> <b>sp=0,0517</b>
3,39	112	1,6179	
3,35	113	1,6518	
3,35	117	1,7103	
3,37	112	1,6275	
3,39	115	1,6612	
3,37	111	1,6130	
3,37	112	1,6275	
3,37	110	1,5985	
3,38	122	1,7676	

**Tabulka č. 14 - Pevnost tablet v tahu – Par ODT + 1 % CaSt; LS 5 kN**

<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>Statistické údaje</b>
3,67	46	0,6138	<b>Ø<sub>p</sub>=0,6321</b> <b>sp=0,0126</b>
3,67	46	0,6138	
3,65	47	0,6306	
3,64	47	0,6323	
3,68	47	0,6254	
3,61	47	0,6376	
3,66	47	0,6289	
3,66	48	0,6422	
3,67	49	0,6538	
3,66	48	0,6422	

**Tabulka č. 15 - Pevnost tablet v tahu – Par ODT + 1 % CaSt; LS 7 kN**

<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>Statistické údaje</b>
3,48	78	1,0976	<b>Ø<sub>p</sub>=1,0880</b> <b>s<sub>p</sub>=0,0296</b>
3,54	76	1,0513	
3,52	82	1,1408	
3,54	77	1,0652	
3,54	79	1,0929	
3,48	77	1,0835	
3,54	80	1,1067	
3,57	78	1,0699	
3,54	76	1,0513	
3,54	81	1,1205	

**Tabulka č. 16 - Pevnost tablet v tahu – Par ODT + 1 % CaSt; LS 9 kN**

<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>Statistické údaje</b>
3,46	105	1,4861	<b>Ø<sub>p</sub>=1,5265</b> <b>s<sub>p</sub>=0,0478</b>
3,43	111	1,5848	
3,45	103	1,4620	
3,45	110	1,5614	
3,41	106	1,5223	
3,38	110	1,5937	
3,44	107	1,5232	
3,45	103	1,4620	
3,42	109	1,5608	
3,44	106	1,5090	

**Tabulka č. 17 - Pevnost tablet v tahu – Par ODT + 0,5 % LF; LS 5 kN**

<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>Statistické údaje</b>
3,70	51	0,6750	<b>Ø<sub>p</sub>=0,6895</b> <b>s<sub>p</sub>=0,0190</b>
3,68	55	0,7319	
3,71	52	0,6864	
3,67	51	0,6805	
3,67	52	0,6939	
3,65	63	0,7111	
3,67	51	0,6805	
3,67	51	0,6805	
3,67	50	0,6672	
3,70	52	0,6882	

**Tabulka č. 18 - Pevnost tablet v tahu – Par ODT + 0,5 % LF; LS 7 kN**

<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>Statistické údaje</b>
3,53	78	1,0821	<b>Ø<sub>p</sub>=1,1518</b> <b>s<sub>p</sub>=0,0300</b>
3,50	81	1,1333	
3,49	84	1,1787	
3,50	84	1,1753	
3,50	83	1,1613	
3,48	82	1,1539	
3,49	84	1,1787	
3,47	80	1,1290	
3,48	83	1,1680	
3,47	82	1,1572	

**Tabulka č. 19 - Pevnost tablet v tahu – Par ODT + 0,5 % LF; LS 9 kN**

<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>Statistické údaje</b>
3,37	111	1,6130	<b><math>\bar{\sigma}_p=1,6744</math></b> <b><math>s_p=0,0442</math></b>
3,35	110	1,6080	
3,34	114	1,6715	
3,42	115	1,6467	
3,40	120	1,7284	
3,36	116	1,6907	
3,37	118	1,7147	
3,39	120	1,7335	
3,38	116	1,6807	
3,40	115	1,6564	

**Tabulka č. 20 - Pevnost tablet v tahu – Par ODT + 1 % LF; LS 5 kN**

<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>Statistické údaje</b>
3,63	50	0,6745	<b><math>\bar{\sigma}_p=0,7011</math></b> <b><math>s_p=0,0157</math></b>
3,65	51	0,6842	
3,65	52	0,6977	
3,67	52	0,6939	
3,64	52	0,6996	
3,65	54	0,7245	
3,66	54	0,7225	
3,62	52	0,7034	
3,64	53	0,7130	
3,65	52	0,6977	

**Tabulka č. 21 - Pevnost tablet v tahu – Par ODT + 1 % LF; LS 7 kN**

<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>Statistické údaje</b>
3,48	79	1,1117	<b>Ø<sub>p</sub>=1,1604</b> <b>sp=0,0259</b>
3,44	81	1,1531	
3,47	81	1,1431	
3,47	83	1,1713	
3,46	83	1,1747	
3,46	83	1,1747	
3,47	80	1,1290	
3,48	85	1,1961	
3,48	83	1,1680	
3,48	84	1,1821	

**Tabulka č. 22 - Pevnost tablet v tahu – Par ODT + 1 % LF; LS 9 kN**

<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>Statistické údaje</b>
3,37	108	1,5694	<b>Ø<sub>p</sub>=1,6426</b> <b>sp=0,0410</b>
3,37	112	1,6275	
3,35	114	1,6665	
3,35	113	1,6518	
3,35	113	1,6518	
3,35	113	1,6518	
3,35	112	1,6372	
3,37	109	1,5839	
3,37	117	1,7002	
3,34	115	1,6861	

#### 6. 2. 4. Doba rozpadu tablet

Tabulka č. 23 – Doba rozpadu tablet – Par ODT + 0,5 % MgSt

LS [kN]	DR [s]	Statistické údaje	LS [kN]	DR [s]	Statistické údaje	LS [kN]	DR [s]	Statistické údaje
5	40	$\bar{\sigma}_{DR}=41,67$ $SDR=2,66$	7	42	$\bar{\sigma}_{DR}=41,83$ $SDR=4,45$	9	38	$\bar{\sigma}_{DR}=41,33$ $SDR=5,57$
	45			42			41	
	45			45			46	
	39			34			36	
	40			41			50	
	41			47			37	

Tabulka č. 24 - Doba rozpadu tablet – Par ODT + 1 % MgSt

LS [kN]	DR [s]	Statistické údaje	LS [kN]	DR [s]	Statistické údaje	LS [kN]	DR [s]	Statistické údaje
5	44	$\bar{\sigma}_{DR}=48,17$ $SDR=6,46$	7	37	$\bar{\sigma}_{DR}=42,33$ $SDR=5,39$	9	41	$\bar{\sigma}_{DR}=42,33$ $SDR=5,20$
	50			40			42	
	54			50			51	
	42			38			35	
	42			48			41	
	57			41			44	

Tabulka č. 25 - Doba rozpadu tablet – Par ODT + 0,5 % CaSt

LS [kN]	DR [s]	Statistické údaje	LS [kN]	DR [s]	Statistické údaje	LS [kN]	DR [s]	Statistické údaje
5	28	$\bar{\sigma}_{DR}=31,33$ $SDR=2,66$	7	36	$\bar{\sigma}_{DR}=40,50$ $SDR=3,73$	9	37	$\bar{\sigma}_{DR}=38,17$ $SDR=2,48$
	30			37			40	
	31			46			40	
	30			40			35	
	34			41			36	
	35			43			41	

**Tabulka č. 26 – Doba rozpadu tablet – Par ODT + 1 % CaSt**

LS [kN]	DR [s]	Statistické údaje	LS [kN]	DR [s]	Statistické údaje	LS [kN]	DR [s]	Statistické údaje
5	37	$\bar{\sigma}_{DR}=36,50$ $SDR=3,02$	7	32	$\bar{\sigma}_{DR}=33,83$ $SDR=2,32$	9	31	$\bar{\sigma}_{DR}=33,83$ $SDR=4,40$
	38			33			33	
	41			35			37	
	35			32			27	
	32			33			39	
	36			38			36	

**Tabulka č. 27 – Doba rozpadu tablet – Par ODT + 0,5 % LF**

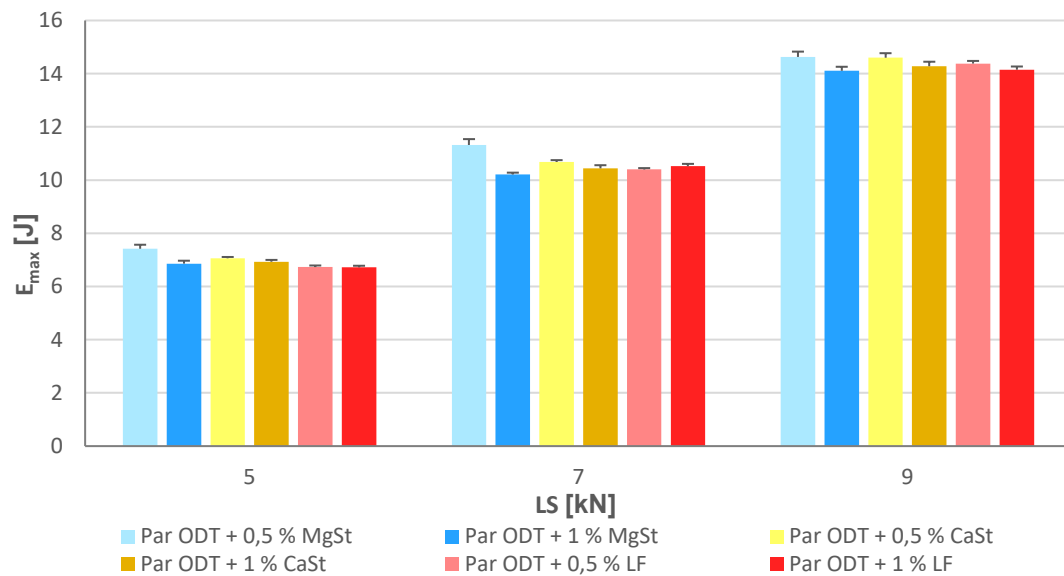
LS [kN]	DR [s]	Statistické údaje	LS [kN]	DR [s]	Statistické údaje	LS [kN]	DR [s]	Statistické údaje
5	32	$\bar{\sigma}_{DR}=37,33$ $SDR=3,98$	7	32	$\bar{\sigma}_{DR}=35,17$ $SDR=3,87$	9	36	$\bar{\sigma}_{DR}=40,00$ $SDR=2,76$
	39			33			39	
	42			37			42	
	34			32			38	
	36			35			42	
	41			42			43	

**Tabulka č. 28 – Doba rozpadu tablet – Par ODT + 1 % LF**

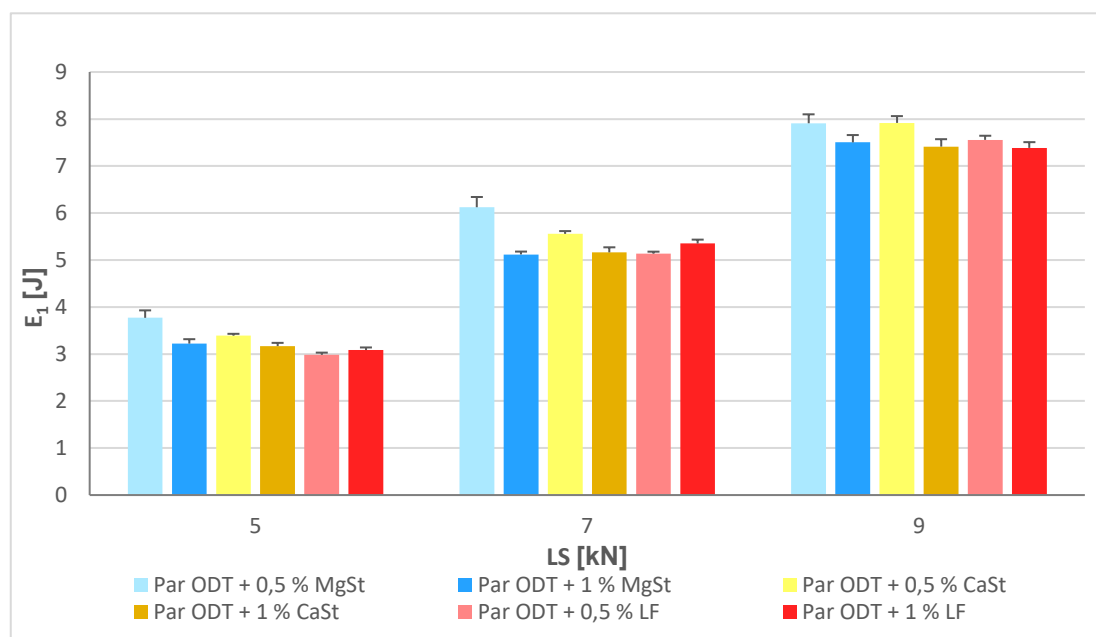
LS [kN]	DR [s]	Statistické údaje	LS [kN]	DR [s]	Statistické údaje	LS [kN]	DR [s]	Statistické údaje
5	35	$\bar{\sigma}_{DR}=37,67$ $SDR=4,93$	7	29	$\bar{\sigma}_{DR}=34,50$ $SDR=4,64$	9	41	$\bar{\sigma}_{DR}=43,67$ $SDR=4,08$
	42			31			44	
	43			39			51	
	30			31			44	
	36			38			39	
	40			39			43	

### 6. 3. GRAFY

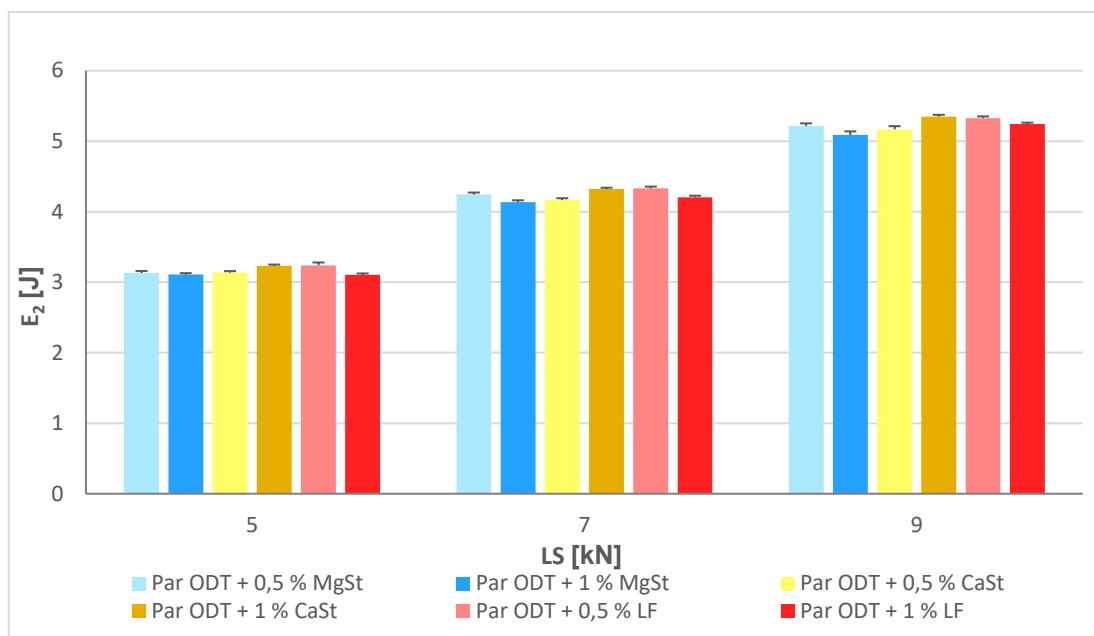
Graf č. 1 – Závislost  $E_{max}$  na lisovací síle



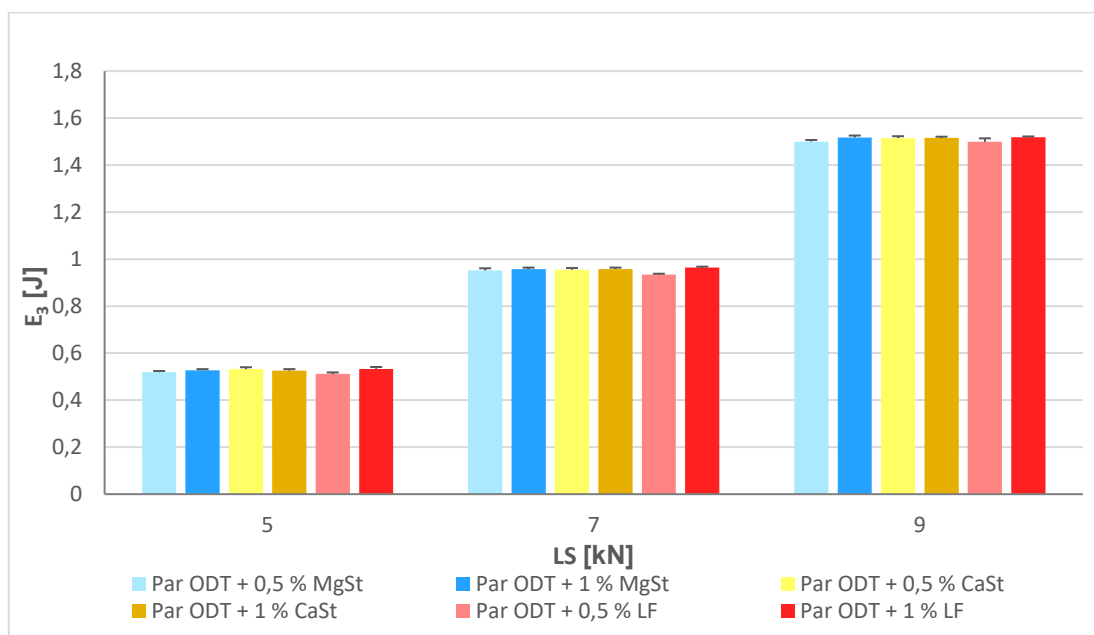
Graf č. 2 – Závislost  $E_1$  na lisovací síle



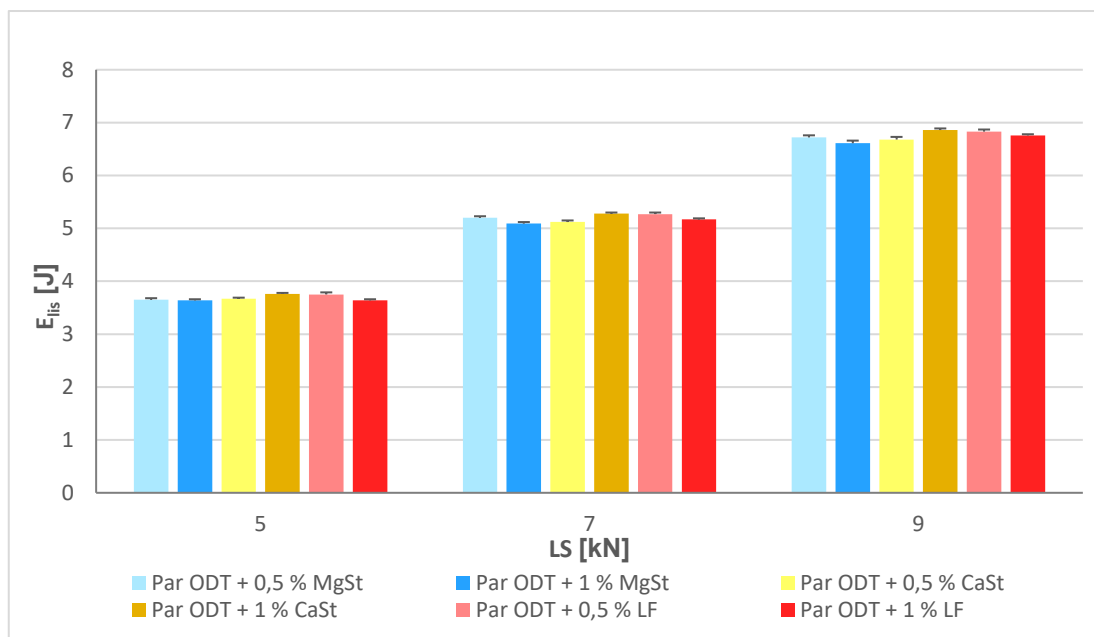
**Graf č. 3 – Závislost  $E_2$  na lisovací síle**



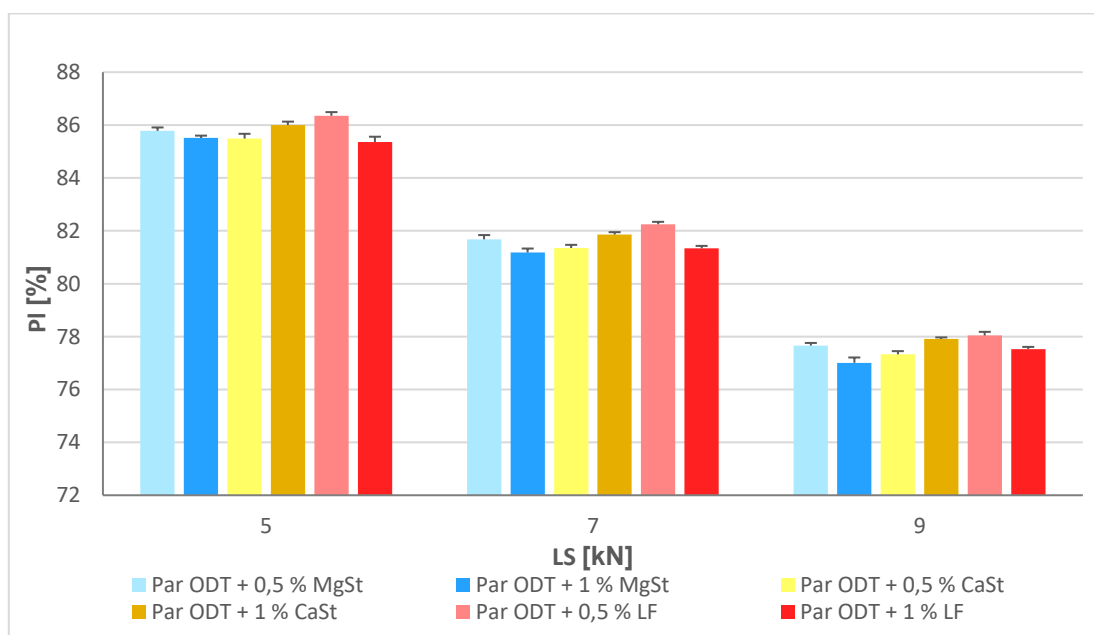
**Graf č. 4 – Závislost  $E_3$  na lisovací síle**



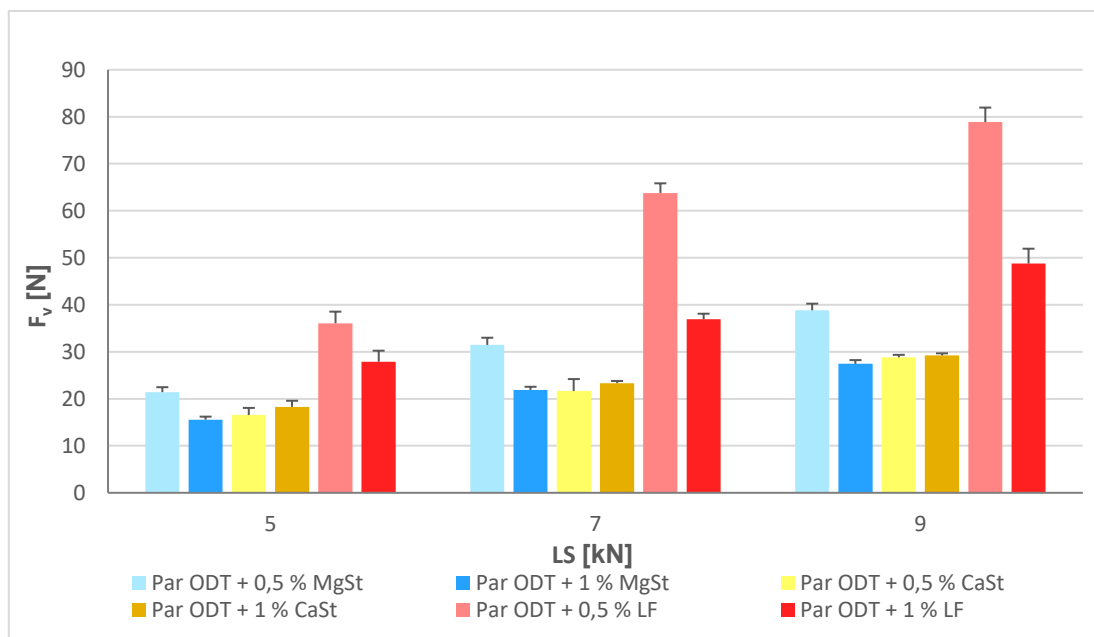
Graf č. 5 – Závislost  $E_{lis}$  na lisovací síle



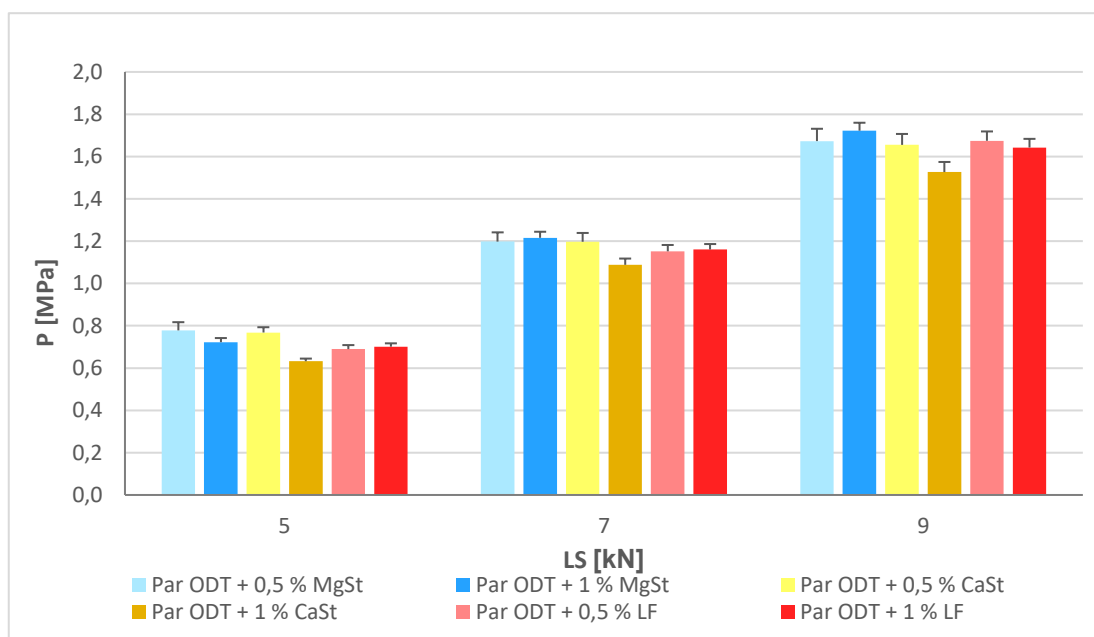
Graf č. 6 – Závislost plasticity na lisovací síle



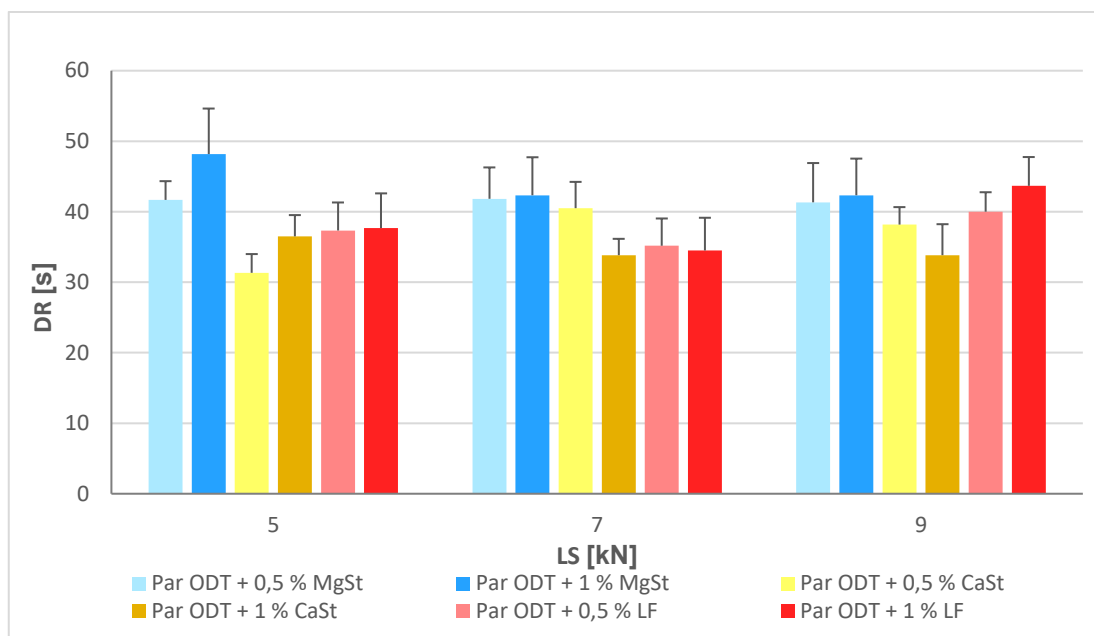
**Graf č. 7 – Závislost vytlačovací síly na lisovací síle**



**Graf č. 8 – Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle**



**Graf č. 9 – Závislost doby rozpadu tablet na lisovací síle**



## 7. DISKUZE

Cílem této práce bylo zhodnotit lisovatelnost a vlastnosti tablet obsahujících látku Parateck<sup>®</sup> ODT. Tato látka se používá pro formulaci tablet dispergovatelných v ústech. Jedná se o směsné suché pojivo, které obsahuje 90-95 % mannitolu a 3-7 % sodné soli kroskarmelosy. Mannitol v této směsi plní funkci suchého pojiva a sodná sůl kroskarmelosy rozvolňovadla. Byl studován vliv přídavku mazadel na vlastnosti tabletovin a tablet. Použitá mazadla byla stearan hořečnatý, stearan vápenatý a stearylfumarát sodný v koncentracích 0,5 % a 1 %. Byly hodnoceny tokové vlastnosti, lisovatelnost, pevnost v tahu a doba rozpadu tablet. Lisovatelnost byla hodnocena pomocí energetického profilu lisovacího procesu. Dále byla hodnocena vytlačovací síla, která kvantifikuje účinnost mazadel. Tablety byly lisovány třemi lisovacími silami – 5 kN, 7 kN a 9 kN. Lisovací síly byly zvoleny tak, aby se pevnost tablet v tahu pohybovala co nejvíce v rozmezí optimální pevnosti v tahu, což je 0,56-1,12 MPa<sup>32</sup>. Výsledky práce jsou zaznamenány v tabulkách č. 1-28 a v grafech č. 1-9.

### 7. 1. HODNOCENÍ TOKOVÝCH VLASTNOSTÍ

Při hodnocení sypnosti byla měřena doba, za kterou se odsype 40 g tabletovin a hmotnost tabletovin, která se odsype za 3 s. Dále byla hodnocena sypná hustota, setřesná hustota a Hausnerův poměr. Kromě směsí s mazadly byla testována i samotná látka Parateck<sup>®</sup> ODT. Hodnoty měření tokových vlastností jsou uvedeny v tabulkách č. 1 a č. 2.

Použitá mazadla by měla zároveň fungovat i jako kluzné látky, měla by tedy zlepšovat sypnost. Tento jejich vliv se však neprokázal. Použitá mazadla měla spíše efekt mazací než kluzný, protože samotný Parateck<sup>®</sup> ODT měl nejlepší sypnost. Srovnatelná sypnost byla pouze u tabletovin s 0,5 % stearanu vápenatého. Ostatní tabletoviny měly horší sypnost. Nejhorší sypnost měla tabletovina s 1 % stearylfumarátu sodného.

Z hodnot sypné a setřesné hustoty byl počítán Hausnerův poměr (Tabulka č. 2). Na základě jeho hodnot dle Českého lékopisu 2009, Doplnku 2010 měly samotný Parateck<sup>®</sup> ODT (HP 1,16), tabletovina s 0,5 % stearanu vápenatého

(HP 1,18) a tabletovina s 1 % stearanu vápenatého (HP 1,17) dobrý tok. Ostatní tabletoviny vykazovaly tok přiměřený (HP 1,19 a více)<sup>27</sup>.

## 7. 2. HODNOCENÍ ENERGETICKÉHO PROFILU LISOVACÍHO PROCESU A VYTLAČOVACÍ SÍLY

Hodnoty měření jednotlivých energií, plasticity a vytlačovací síly jsou uvedeny v tabulkách č. 3 a č. 4. Závislost jednotlivých energií, plasticity a vytlačovací síly na lisovací síle je uvedena v grafech č. 1-7.

V grafu č. 1 je uvedena závislost celkové energie lisování na lisovací síle. Celková energie lisování, která je součtem energie předlisování  $E_1$ , energie plastické deformace  $E_2$  a energie elastické deformace  $E_3$ , rostla s lisovací silou. Nejvyšších hodnot dosahovala u všech lisovacích sil směs s 0,5 % stearanu hořečnatého. U lisovací síly 9 kN je vysoká hodnota i u směsi s 0,5 % stearanu vápenatého.

V grafu č. 2 je uvedena závislost energie předlisování  $E_1$  na lisovací síle. Energie předlisování rostla s lisovací silou a její hodnoty měly obdobný průběh závislosti na lisovací síle jako celková energie lisování. Nejvyšších hodnot opět u všech lisovacích sil dosahovala směs s 0,5 % stearanu hořečnatého. U lisovací síly 9 kN byla opět srovnatelná hodnota u směsi s 0,5 % stearanu vápenatého.

V grafu č. 3 je uvedena závislost energie plastické deformace  $E_2$  na lisovací síle. Energie plastické deformace rostla s lisovací silou. Lehce vyšší byly hodnoty pro směsi s 1 % stearanu vápenatého a 0,5 % stearylufumarátu sodného a nebyl mezi nimi statisticky významný rozdíl. Zajímavé je, že navýšení koncentrace mazadla vedlo v případě stearanu hořečnatého a stearylufumarátu sodného k poklesu hodnot této energie, v případě mazadla stearanu vápenatého tomu bylo naopak.

V grafu č. 4 je uvedena závislost energie elastické deformace  $E_3$  na lisovací síle. Energie elastické deformace rostla s lisovací silou. Hodnoty této energie byly poměrně vyrovnané. Lehce nižší hodnoty byly u směsi s 0,5 % stearylufumarátu sodného, mezi ostatními hodnotami nebyl statisticky významný rozdíl.

V grafu č. 5 je uvedena závislost energie lisování na lisovací síle. Energie lisování  $E_{lis}$  je součtem energie plastické deformace  $E_2$  a energie elastické deformace  $E_3$ . Energie lisování rostla s lisovací silou. Lehce vyšší hodnoty byly

u směsí s 1 % stearanu vápenatého a 0,5 % stearylufumarátu sodného. Opět zde byl patrný opačný vliv navýšení koncentrace mazadla, který vedl v případě stearanu hořečnatého a stearylufumarátu sodného k poklesu hodnot této energie, v případě mazadla stearanu vápenatého tomu bylo naopak.

V grafu č. 6 je uvedena závislost plasticity na lisovací síle. Plasticita klesala s lisovací silou. Nejvyšší hodnoty vykazovala směs s 0,5 % stearylufumarátu sodného. Plasticita klesala s rostoucím přídatkem mazadla v případě stearanu hořečnatého a stearylufumarátu sodného. U směsí se stearanem vápenatým tomu bylo naopak.

V grafu č. 7 je uvedena závislost vytlačovací síly na lisovací síle. Vytlačovací síla rostla s lisovací silou. Nejvyšší vytlačovací sílu vykazovala jednoznačně směs s 0,5 % stearylufumarátu sodného. Nejvíce působil na snížení vytlačovací síly přídatkem 1 % stearanu hořečnatého u lisovacích sil 5 a 9 kN. U lisovací síly 7 kN stejně dobře fungoval přídatkem 0,5 % stearanu vápenatého. Rostoucí koncentrace mazadel stearanu hořečnatého a stearylufumarátu sodného snižovala vytlačovací sílu, v případě stearanu vápenatého nebyl v hodnotách pro jeho různé koncentrace statisticky významný rozdíl. Znamená to, že toto mazadlo působilo efektivně již v koncentraci 0,5 %.

### 7.3. HODNOCENÍ PEVNOSTI TABLET V TAHU

Hodnoty měření pevnosti tablet v tahu jsou uvedeny v tabulkách č. 5-22 a v grafu č. 8.

V grafu č. 8 jsou uvedeny hodnoty pevnosti tablet v tahu v závislosti na lisovací síle. Ve všech případech pevnost tablet v tahu rostla s lisovací silou. V případě lisovacích sil 7 kN a 9 kN pevnost tablet dosahovala vyšších hodnot, než je horní limit pevnosti tablet v tahu (1,12 MPa)<sup>32</sup>. Nejnižší hodnoty pevnosti tablet v tahu při všech lisovacích silách dosahovaly tablety s 1 % stearanu vápenatého. V případě stearanu vápenatého u všech lisovacích sil byl patrný vliv vyšší koncentrace mazadla, která více snižovala pevnost tablet v tahu. Stejný efekt mělo navýšení koncentrace stearanu hořečnatého, ale pouze u lisovací síly 5 kN. U ostatních lisovacích sil zvýšená koncentrace stearanu hořečnatého vliv na pevnost neměla a mezi hodnotami pevnosti v tahu nebyl statisticky významný rozdíl stejně jako mezi hodnotami pevnosti tablet s různou koncentrací stearylufumarátu sodného.

#### 7. 4. HODNOCENÍ DOBY ROZPADU TABLET

Hodnoty měření doby rozpadu tablet jsou uvedeny v tabulkách č. 23-28 a v grafu č. 9.

V grafu č. 9 jsou uvedeny hodnoty doby rozpadu tablet v závislosti na lisovací síle. Nebylo prokázáno, že doba rozpadu tablet roste s lisovací silou. Neprojevil se zde u většiny tabletovin ani vliv vyšší koncentrace hydrofobního mazadla, která by měla rozpad tablet prodloužit. Projevilo se to pouze u lisovací síly 5 kN v případě tablet se stearanem hořečnatým a vápenatým. Obsažené rozvolňovadlo v látce Parreck® ODT ovlivňuje rozpad tablet více než hydrofobita přidaného mazadla. Tablety vylisované ze všech tabletovin při všech lisovacích silách splňovaly lékopisný požadavek pro perorální tablety dispergovatelné v ústech, protože se rozpadaly do 3 min. Ve skutečnosti se všechny tablety rozpadly v ještě kratší době a to do 50 s. V grafu jsou zobrazeny poměrně velké směrodatné odchylky, což bylo způsobeno vyšší variabilitou naměřených hodnot.

V případě lisovací síly 5 kN vykazovaly nejkratší dobu rozpadu tablety s 0,5 % stearanu vápenatého a nejdelší dobu rozpadu tablety s 1 % stearanu hořečnatého. V případě lisovací síly 7 a 9 kN vykazovaly nejkratší dobu rozpadu tablety s 1 % stearanu vápenatého. Pokud byl mezi hodnotami dob rozpadu statisticky významný rozdíl, tak nebyl velký, neboť se jednalo o jednotky sekund.

## 8. ZÁVĚR

Výsledky diplomové práce lze shrnout do následujících bodů:

- Mazadla nezlepšila sypnost látky Pardeck<sup>®</sup> ODT, samotná látka se sypala nejlépe. Nejhorší sypnost měla tabletovina s 1 % stearyl fumarátu sodného. Samotný Pardeck<sup>®</sup> ODT a jeho směsi se stearem vápenatým vykazovaly dle Hausnerova poměru dobrý tok.
- Celková energie lisování rostla s lisovací silou. Její nejvyšší hodnoty vykazovala směs s 0,5 % stearanu hořečnatého. Hodnoty plasticity klesaly s lisovací silou, nejvyšší byly v případě směsi s 0,5 % stearyl fumarátu sodného.
- Vytlačovací síla rostla s lisovací silou. Nejvyšší hodnoty vykazovala směs s 0,5 % stearyl fumarátu sodného. Nejefektivnější vliv byl zaznamenán v případě stearanu vápenatého, neboť jeho 0,5% koncentrace vykazovala stejnou vytlačovací sílu jako jeho 1% koncentrace a navíc byly hodnoty vytlačovací síly velmi blízké i použité 1% koncentraci stearanu hořečnatého.
- Pevnost tablet v tahu rostla s lisovací silou. Nejnížší hodnoty vykazovala směs s 1 % stearanu vápenatého.
- Nebylo prokázáno, že doba rozpadu tablet roste s lisovací silou, hodnoty měly vyšší variabilitu. Nebyl zaznamenán vliv vyšší koncentrace hydrofobních mazadel. Tablety splňovaly lékopisný požadavek pro perorální tablety dispergovatelné v ústech (rozpad do 3 min), protože se rozpadaly do 50 s.

## 9. LITERATURA

1. KOLEKTIV AUTORŮ. *Český Lékopis 2017*, Praha: Grada publishing a.s., 1. díl, 2017, s. 990-993. ISBN 978-80-271-0500-7.
2. MANIVANNAN R. Oral disintegrating tablets: A future compaction. *IJPRD*, 2009, 1(10), s. 61-65. ISSN 0974-9446.
3. HIRANI J. J., et al. Orally Disintegrating Tablets: A Review. *TJPR*, 2009, 8(2), s. 161-172. ISSN 1596-5996.
4. RABIŠKOVÁ M., VETCHÝ D. Orálně dispergovatelné tablety. *Prakt. Lékařen.*, 2007, 3(4), s. 181-183. ISSN 1801-2434.
5. GAJDZIOK J., RABIŠKOVÁ M. Orálně dispergovatelné léčivé formy a technologie jejich výroby. *Čes Slov Farm*, 2010, 59(6), s. 251-255. ISSN 1210-7816.
6. NADAVADEKAR P., KOLIYOTE S. Coprocessed Excipients for Orally Disintegrating Dosage Form. *IJPRR*, 2014, 3(4), s. 95-100. ISSN 2278-6074.
7. MUŽÍKOVÁ J., HOLUBOVÁ K. Nová směsná suchá pojiva na bázi laktosy v přímém lisování tablet. *Chem. Listy*, 2013, 11(107), s. 66-70. ISSN 0009-2770.
8. Merck KGaA: Pardeck® ODT. Technical information. [online], [cit. 2016-03-09]. Dostupné z: <https://www.merckmilipore.com/>.
9. SAHARAN V. A. *Current Advances in Drug Delivery Through Fast Dissolving/Disintegrating Dosage Forms*. Sharjah, UAE: Bentham eBooks imprint, 2017, s. 175-202. ISBN 978-1-68108-460-2.
10. KOLEKTIV AUTORŮ. *European pharmacopoeia*. 9<sup>th</sup> ed. Strasbourg: Council of Europe, 2016. ISBN 978-92-871-8127-5.

11. TAHER P., SENGUPTA M. Fast Dissolving Tablet Technology - A Review. *WJPPS*, 2013, 2(2), s. 485-508. ISSN 2278-4357.
12. HAHM H. A., Orally Disintegrating Tablets and Related Tablet Formulations. In: AUGSBURGER L. L., HOAG S. W., eds., *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*. Vol 2, New York: I. H. USA, Inc., 3<sup>rd</sup> ed, 2008, s. 293-309. ISBN 978-0-8493-9016-6
13. BRNIAK W., JACHOWICZ R., KRUPA A., SKORKA T., NIWINSKI K., Evaluation of co-processed excipients used for direct compression of orally disintegrating tablets (ODT) using novel disintegration apparatus. *Pharm Dev Technol*, 2013, 18(2), s. 464-474. ISSN 1083-7450.
14. NAGAR P., SINGH K., CHAUHAN I., VERMA M., YASIR M., KHAN A., SHARMA R., GUPTA N. Orally disintegrating tablets: formulation, preparation techniques and evaluation. *JAPS*, 2011, 1(4), s. 35-45. ISSN 2231-3354.
15. BHOWMIK D., et al. Fast Dissolving Tablet: An Overview. *JOCPR*, 2009, 1(1), s. 163-177. ISSN 0975-7384.
16. SVAČINOVÁ P. „Pomocné látky pro pevné lékové formy.“ Přednáška říjen 2016. Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova.
17. KOMÁREK P., RABIŠKOVÁ M. *Technologie léků*. 3. vydání. Praha: Galén, 2006, s. 137-138. ISBN 80 7262 423 7.
18. VELMURUGAN S., VINUSHITHA S. Oral Disintegrating Tablets: An Overview. *IJCPS*, 2010, 1(2), s. 1-12. ISSN 0976-9390.
19. DITTRICH M. „Lyofilizace“. Přednáška 2016. Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova.

20. KOMÁREK P., RABIŠKOVÁ M. *Technologie léků*. 3. vydání. Praha: Galén, 2006, s. 232-233. ISBN 80 7262 423 7.
21. ARMSTRONG N. A., Lubricants, glidants, and antiadherents. In: AUGSBURGER L. L., HOAG S. W., eds., *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*. Vol 2, New York: I. H. USA, Inc., 3<sup>rd</sup> ed, 2008, s. 251-267. ISBN 978-0-8493-9016-6
22. WANG J., WEN H., DESAI D. Lubrication in tablet formulations. *Eur J Pharm Biopharm*, 2010, 75(1), s. 1-15. ISSN 0939-6411.
23. JINJIANG L., YONGMEI W. Lubricants in Pharmaceutical Solid Dosage Forms. *Lubricants*. 2014, 2(1), s. 21-43. ISSN 2075-4442.
24. ALLEN L. V., LUNER P. E., *Magnesium stearate*. In: SHESKEY P. J., COOK W. G., CABLE C. G., eds., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, London: Pharmaceutical Press, 8<sup>th</sup> ed., 2017, s. 559-563. ISBN 978 0 85711 271 2
25. ALLEN L. V., *Calcium stearate*. In: SHESKEY P. J., COOK W. G., CABLE C. G., eds., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, London: Pharmaceutical Press, 8<sup>th</sup> ed., 2017, s. 157-159. ISBN 978 0 85711 271 2
26. MORETON R. C., *Sodium stearyl fumarate*. In: SHESKEY P. J., COOK W. G., CABLE C. G., eds., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, London: Pharmaceutical Press, 8<sup>th</sup> ed., 2017, s. 892-895. ISBN 978 0 85711 271 2
27. KOLEKTIV AUTORŮ: *Český lékopis 2009: Doplněk 2010*, Praha: Grada Publishing a.s., 2010, s. 4107-4110. ISBN 978-80-247-3436-1.
28. KOLEKTIV AUTORŮ: *Český lékopis 2009: Doplněk 2015*, Praha: Grada Publishing a.s., 2015, s. 10219-10221. ISBN 978-80-247-5522-9.

29. STAMM A., MATHIS C. Verpressbarkeit von festen Hilfsstoffen für Direkttablettierung. *Acta Pharm. Technol.*, 1976, (22), s. 7-16. ISSN 0340-3157.
30. FELL J. T., NEWTON J. M. Determination of tablet strength by diametral-compression test. *J. Pharm. Sci.*, 1970, 59(5), s. 688-691. ISSN 1520-6017.
31. KOLEKTIV AUTORŮ: *Český lékopis 2009: Doplněk 2011*, Praha: Grada Publishing a.s., 2011, s. 5459-5462. ISBN 978-80-247-3785-0.
32. BELOUSOV V. A. K voprosu o vyrobe optimalnikh davlenii pressovana při tablettirovanii lekarstvennykh poroshkov. *Chim. Farm. Zh.*, 1976, 10(3), s. 105-111.