

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

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Studium vlastností tablet ze směsí přímo lisovatelného škrobu a laktitolu

Hradec Králové, 2007

Jana Vajglová

*Za odborné vedení a cennou pomoc děkuji
PharmDr. Jitce Mužíkové, Ph.D.*

Obsah

1. ÚVOD.....	4
2. TEORETICKÁ ČÁST.....	5
2.1 Léková forma tablety.....	5
2.2 Výroba tablet.....	10
2.3 Přímé lisování.....	14
2.3.1 Výhody, nevýhody, srovnání s lisováním granulátu.....	14
2.3.2 Pomocné látky v přímém lisování.....	16
2.3.3 Suchá pojiva a způsoby zlepšení jejich vlastností pro přímé lisování.....	17
2.3.3.1 Rozpustná suchá pojiva.....	19
2.3.3.2 Nerozpustná suchá pojiva.....	21
2.3.3.3 Směsná suchá pojiva.....	23
2.3.3.4 Pregelatinizovaný škrob.....	24
2.3.3.5 Laktitol.....	28
2.4 Mazadla.....	30
2.4.1 Stearylfulmarát sodný.....	32
2.4.2 Vliv mazadel na vlastnosti přímo lisovaných tablet.....	33
3. CÍL PRÁCE.....	35
4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	36
4.1 Použité suroviny.....	36
4.2 Použité přístroje a zařízení.....	37
4.3 Postup práce.....	38
4.3.1 Příprava tabletovin.....	38
4.3.2 Příprava tablet.....	38
4.3.3 Měření destrukční síly, výpočet pevnosti tablet v tahu a hodnot LSR.....	39
4.3.4 Měření doby rozpadu tablet.....	40
5. TABULKY A GRAFY.....	41
6. DISKUZE.....	67
7. ZÁVĚR.....	69
8. LITERATURA.....	70
9. SOUHRN.....	72

1 ÚVOD

Suchá pojiva neboli přímo lisovatelná plniva jsou pomocné látky nezbytné pro realizaci technologie přímého lisování tablet. Při použití individuální látky ale nikdy nedosáhneme zcela optimálních vlastností tabletoviny nebo vylisovaných tablet. Z tohoto důvodu se hledají výhodné kombinace suchých pojiv, které jsou pak fyzikální směsí látek anebo se komerčně vyrábí jako tzv. směsná suchá pojiva. Mezi základní požadavky na tyto látky patří dobrá sypnost, lisovatelnost, nízká citlivost vůči mazadlům, dobrá pevnost výlisků, optimální rozpad a s ním související disoluce léčivé látky.

V této práci jsou testovány směsi přímo lisovatelného škrobu Starch 1500[®] a přímo lisovatelného laktitolu Lacty[®]Tabu v poměrech 1:1 a 3:1. Starch 1500 je předbobtnalý, částečně hydrolyzovaný kukuřičný škrob, jehož modifikace vylepšila jeho lisovací a sypné vlastnosti. Je plasticky deformovatelný s vysokým podílem elastické složky, což je důvodem nízké pevnosti tablet, která je navíc velmi výrazně ovlivněna přidavkem alkalických stearátových mazadel. Laktitol monohdrát neboli β -galaktosido-sorbitol je cukerný alkohol, který se používá především ve žvýkacích tabletách. Jeho výhodou je dobrá lisovatelnost a pevnost výlisků, která není ovlivněna přidavkem alkalických stearanů. Bezvodý laktitol je v 5% zastoupení součástí komerčně vyráběného směsného pojiva Pharmatosa DCL 40, kde ve spojení s bezvodou β -laktosou zlepšuje pevnost a lisovatelnost tablet.

2 TEORETICKÁ ČÁST

2.1 Léková forma tablety^{1,2}

Pojmem tablety (Tabulettae, Compressi) se označují tuhé, pevné, tvarově určité výlisky z práškovitých nebo granulovaných léčiv a pomocných látek (tabletoviny), disperzní systém plynné fáze (vzduchu) ve fázi tuhé, v kterém obsah vzduchu (pórovitost) může být velmi malý.¹

Český lékopis 2005² definuje tablety jako pevné přípravky s obsahem jedné dávky léčivé látky nebo látek v jedné tabletě. Jsou určeny k perorálnímu podání a obvykle se získávají slisováním stejných objemů částic. Částice jsou tvořeny jednou nebo více léčivými látkami s pomocnými látkami nebo bez nich. Požadavky na přípravky označované jako tablety lze nalézt také v jiných obecných člancích, např. Rectalia, Vaginalia a Oromucosalia.

Tvar tablet může být různý, nejčastěji je plochý nebo čočkovitý. Ploché tablety mají tvar nízkého válce s rovnými nebo zkosenými hranami (fazetami). Pro usnadnění dávkování mohou být opatřeny půlicí ryskou nebo křížem, z identifikačních důvodů mají někdy nápis. Vyrábějí se v průměrech 5 – 20mm. Čočkovité tablety mají tvar nízkého válce s čočkovitými vypouklými základnami. Slouží většinou jako meziprodukt pro výrobu obduktet, v tomto případě se označují jako jádra. Jejich rozměr bývá 5 – 15mm. Vyrábějí se také tablety jiných tvarů, např. čtverce, trojúhelníky, kosočtverce aj.

Český lékopis 2005 rozlišuje následující druhy tablet:

Neobalené tablety (Tabulettae non obductae)

Jedná se o jednovrstevné tablety vzniklé prostým lisováním částic a vícevrstevné tablety skládající se ze soustředných nebo souběžných vrstev získaných postupným lisováním částic různého složení. Mají obecné znaky tablet. Na lomu pozorovaném pod lupou je patrna stejnoměrná struktura (jednovrstevné tablety) nebo vrstevnatá struktura (vícevrstevné tablety), ale nejsou patrné žádné známky obalování.

Obalené tablety (Tabulettae obductae)

synonyma: obalované tablety, dražé, potahované tablety

Jsou to tablety tvořené jádrem pokrytými jednou vrstvou nebo více vrstvami za směsi různých látek, jako jsou přírodní nebo syntetické pryskyřice, gummy, želatina, neaktivní a nerozpustná

plniva, cukry, změkčovadla, polyoly, vosky, oprávněnou autoritou schválená barviva, někdy chuťové a aromatické přísady, léčivé látky. Látky určené k obalování jsou obvykle nanášeny ve formě roztoků nebo disperzí, za podmínek umožňujících odpaření rozpouštědla. Je-li obalovou vrstvou velmi tenká vrstva polymeru, jedná se o filmem potažené tablety.

Obalené tablety mají hladký povrch, který je často zbarven a může být leštěný. Na lomu pozorovaném pod lupou je patrné jádro obklopené jednou nebo více souvislými vrstvami rozdílné struktury.

Šumivé tablety (Tablettae effervescentes)

Takto se označují neobalené tablety obsahující kyselé látky a uhličitany nebo hydrogenuhličitany, které za přítomnosti vody prudce reagují za vzniku oxidu uhličitého. Před podáním se rozpouštějí nebo dispergují ve vodě.

Tablety pro přípravu roztoku (Tablettae pro solutione)

synonymum: rozpustné tablety

Jde o neobalené nebo filmem potažené tablety určené k rozpuštění ve vodě před podáním.

Tablety pro přípravu disperze (Tablettae pro dispersione)

Jedná se o neobalené nebo filmem potažené tablety, které jsou před podáním určeny k dispergaci ve vodě za vzniku homogenní disperze.

Perorální tablety dispergovatelné v ústech (Tablettae perorales pro dispersione)

Takto se označují neobalené tablety, které se po vložení do úst rychle dispergují ještě před jejich spolknutím.

Tablety s řízeným uvolňováním (Tablettae cum liberatione modificata)

Jsou to obalené nebo neobalené tablety připravené pomocí vybraných pomocných látek či postupů použitých samostatně nebo v kombinaci tak, aby se dosáhlo vhodné rychlosti, místa nebo času uvolňování účinné látky (látek).

Tato skupina tedy zahrnuje tablety s uvolňováním prodlouženým, zpožděným a pulzním.

Enterosolventní tablety (Tablettae enterosolventes)

synonymum: acidorezistentní tablety

Jde o druh tablet s řízeným uvolňováním odolných vůči žaludeční tekutině, které uvolňují léčivou látku (léčivé látky) ve střevní tekutině. Obvykle se připravují ze zrněných prášků nebo částic již potažených acidorezistentním obalem nebo v jiných případech pokrytím tablet acidorezistentním obalem. Mají charakter obalených tablet.

Orální tablety (Tablettae orales)

synonymum: tablety působící v dutině ústní

Obvykle to jsou neobalené tablety. Jsou určeny k pomalému uvolňování a místnímu účinku léčivé látky (látek) nebo k uvolňování a vstřebávání léčivé látky (látek) v určité části úst.

Tablety jsou velmi často používanou lékovou formou. Mezi jejich výhody patří:

- automatizovaná technologie
- možnost transformovat do této lékové formy prakticky všechna tuhá léčiva
- přesné dávkování
- snadná a pohodlná aplikace, která nevyžaduje školený personál
- dlouhodobá stálost díky minimálnímu obsahu vlhkosti
- účelné balení, které usnadňuje skladování a přenosnost
- dobrá biologická dostupnost léčiva
- možnost využití tablet ve výrobě léků s řízeným uvolňováním léčiva, které je v souladu s rostoucími nároky na bezpečnost a účelnost farmakoterapie

Jejich nevýhodou je:

- opožděný nástup účinku ve srovnání s perorálními roztoky, suspenzemi a emulzemi
- aplikace není možná při poruchách zažívacího traktu
- potíže při podání malým dětem

Hodnocení jakosti tablet ^{1,3}

Tablety musí vyhovovat všem kritériím platného lékopisu. Jedná se o zkoušku rozpadavosti, zkoušku disoluce, hmotnostní stejnoměrnost, obsahovou stejnoměrnost, oděr neobalených tablet a pevnost tablet.

Zkouška rozpadavosti

Zkouškou se zjišťuje, zda se tablety za daných experimentálních podmínek rozpadnou v předepsané kapalině během určeného časového intervalu.

Jestliže se tableta rozpadá, lze předpokládat, že léčivo bude přístupné pro absorpci.

Zkouška disoluce

Zkouškou disoluce se stanoví množství uvolněné léčivé látky z tablet v předepsané kapalině a v předepsaném čase.

Na základě tohoto testu se posuzuje standardnost jakosti tablet, protože má vztah k biologické dostupnosti léčiva.

Hmotnostní stejnoměrnost

Dvacet tablet se jednotlivě zváží a stanoví se průměrná hmotnost. Vypočítají se odchylky jednotlivých hmotností od nalezené průměrné hodnoty a určí se, zda jsou tyto odchylky v povolených mezích.

Obsahová stejnoměrnost

Tato zkouška je založena na stanovení obsahu léčivé látky v předepsaném počtu tablet a určení, zda jsou odchylky jednotlivých obsahů od průměrného obsahu v povolených mezích.

Zkouška obsahové stejnoměrnosti je mimořádně důležitá u tablet s velmi nízkým obsahem léčiva.

Oděr neobalených tablet

Oděrem se rozumí poškození neobalených tablet mechanickým namáháním za definovaných podmínek, při kterém jsou vystaveny vzájemnému odírání, mechanickým nárazům a pádům, čímž dochází k narušování jejich povrchu a/nebo mají tendenci k lámání nebo štěpení.

Vyjadřuje se jako ztráta hmotnosti, počítá se procentuální úbytek výchozí hmotnosti tablet.

Pevnost tablet

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

Výsledek zkoušky se vyjadřuje v průměrné, minimální a maximální hodnotě naměřené síly v jednotkách newton.

Zkoušky na pevnost a oděr mají pro praxi velký význam. Vypovídají o chování tablet při obdukcii (potahování), při plnění do obalů a při transportu a skladování.¹

2.2 Výroba tablet^{1,4}

Výroba tablet začíná přípravou tabletoviny, pro kterou existují dva postupy. První z nich se uskutečňuje smícháním léčiv a pomocných látek v předepsaném poměru. V druhém případě se smíchá granulát s extragranulárními pomocnými látkami, tzn. rozvolňovadly a kluznými látkami.

Tablety se získávají lisováním tabletoviny. Při tomto procesu se využívá schopnost diskrétních, volně nasypaných práškovitých částic látek zhušťovat se působením tlaku do pevného výlisku určitého tvaru.

Pojmem lisovatelnost se označuje složitá vlastnost sypkého materiálu, kterou lze vysvětlit plastickou deformací, zvýšenou adhezí styčných ploch a vzájemným vklíněním (zaklesnutím) částic. Všechny tyto pochody probíhají v materiálu při působení lisovací síly. Tato vlastnost je ovlivněna tvarem krystalů, velikostí částic a zrn, pórovitostí granulátu, teplotou tání a vlhkostí tabletoviny.

Tvarování lisováním lze rozdělit na čtyři stádia:

- počáteční stádium, kdy je tabletovina volně nasypána do matrice
- stádium zhutnění – stádium změn prostorového uspořádání částic na počátku působení lisovací síly. Částice tuhé látky se lépe prostorově uspořádávají, vyplňuje se interpartikulární prostor a zmenšuje se vzdálenost mezi nimi.
- stádium elastické (vratné) deformace – po vyplnění interpartikulárních prostorů už částice nemohou dále ustupovat působící síle, mohou se zmenšovat jen intrapartikulární prostory, výlisek se zhušťuje a vzniká v něm napětí úměrné lisovatelnosti dané látky. Atomy, ionty a molekuly uspořádané za normálních podmínek tak, že jejich přitažlivé a odpudivé síly jsou v rovnováze, získávají potenciální energii, až do určité hodnoty napětí, po tzv. *hranici elasticity*. Přerušení působení síly způsobí návrat částic do původní polohy.
- stádium plastické deformace – je charakterizováno trvalými (ireverzibilními) změnami a fixací tvaru tablety. Nastává po překonání hranice elasticity, když atomy, ionty a molekuly pouštějí svoje původní uspořádání. V tomto stadiu často dochází k drčení částic, vytváření nových mezipovrchů. Dodaná práce se spotřebovává na vyvolání změn

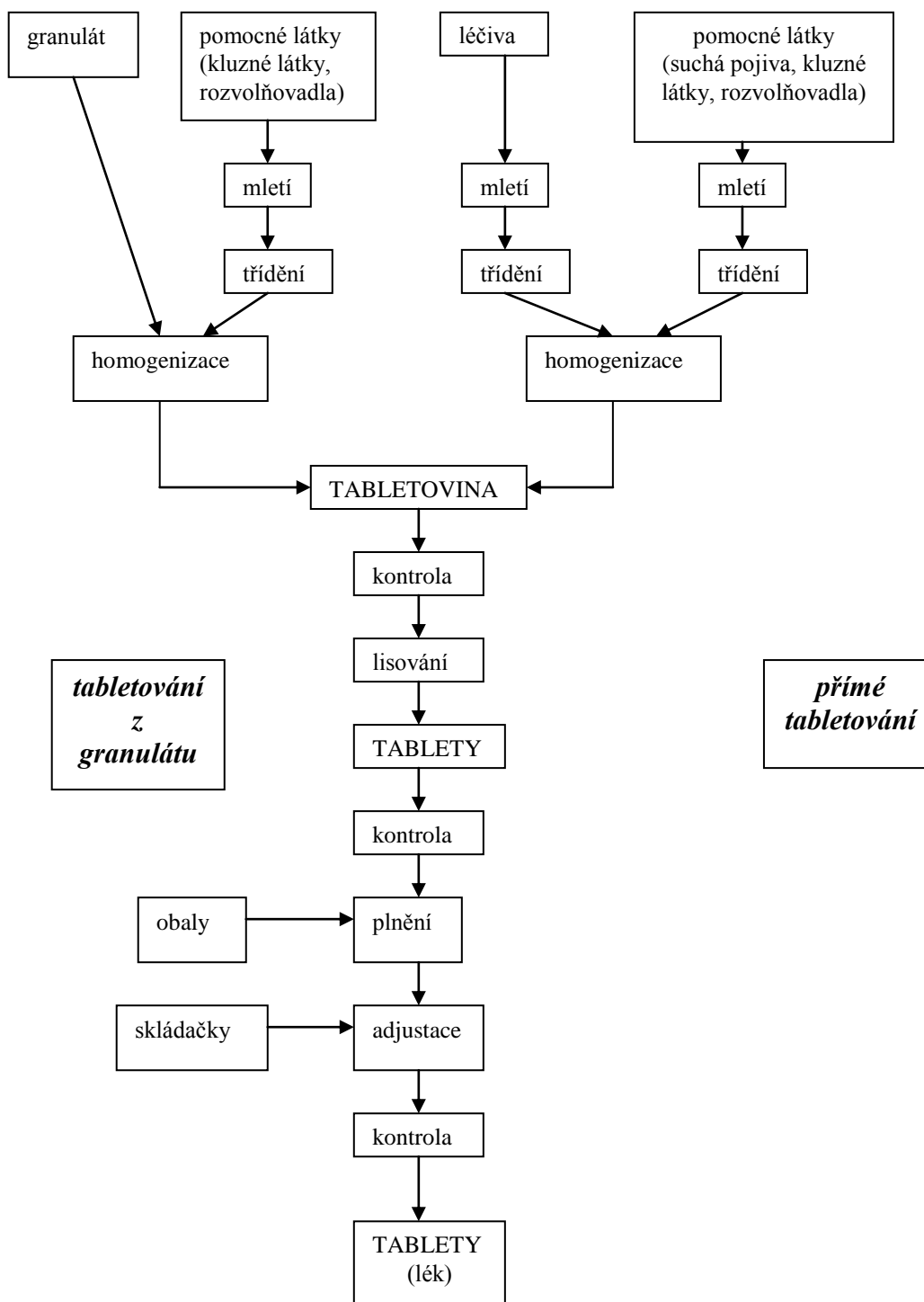
krystalové mřížky, na vytvoření nových mezipovrchů rozdrčených částic a projevuje se zvýšením teploty.

Léčiva, která se vyznačují tak dobrou lisovatelností, že je lze bez jakýchkoliv přísad formovat do tablet, se vyskytují jen zřídka. Bez přidání farmaceutických pomocných látek nelze dosáhnout ani požadovaných vlastností tablet, např. jejich rozpadavost a rozpouštění. Výběr pomocných látek je proto velmi důležitý.

Základní pomocné látky uplatňované v technologii tablet se podle funkce dělí na:

- **plniva** – látky fyziologicky inertní, dobře snášené, které doplňují objem léčiva na technologicky potřebnou hmotnost tablety a zlepšují vnitřní strukturu výlisků (např. laktosa, škrob)
- **pojiva** – používají se suchá na zlepšení plastické deformovatelnosti tabletoviny (např. mikrokrytalická celulóza) nebo roztoky polymerů používané při vlhké granulaci (např. želatina, celulosové étery)
- **kluzné látky** - zlepšují skluz tabletoviny do matrice (např. mastek, koloidní oxid křemičitý)
- **mazadla** – snižují tření při lisování, brání ulpívání tablety na stěnách matrice a razidel, zlepšují vysunutí tablety po vylisování (např. stearan hořečnatý)
- **látky ovlivňující uvolňování léčiva** - *rozvolňovadla* – látky podporující rozpad a rozpouštění tím, že ve vodě bobtnají (škrob, škrobové deriváty) nebo tím, že v kyselém prostředí uvolňují oxid uhličitý (NaHCO_3), a tak rozrušují tabletu (šumivé tablety) a *látky prodlužující uvolňování* – např. carbomera

Obr. 1 Schéma výroby tablet⁵



Pojmem přímé lisování (přímé tabletování) se rozumí zpracování směsi účinných a pomocných látek, kterému nepředchází granulace. Předností tohoto postupu je ekonomická výhodnost a produktivita, odpadá zde pracná výroba granulátů. Nevýhodou je omezená

možnost jeho využití, která vyplývá z vlastností léčiv. Rozhodující operací je formování tablet v tabletovacích lisech. Rozlišujeme dva typy těchto zařízení: výstředníkový lis a rotorový lis. Rozdíl je ve stavbě a výkonnosti, tablety se liší fyzikálními vlastnostmi, vnitřní strukturou, tvrdostí a pórovitostí. Vlastním nástrojem lisování jsou matrice a razidla (trny).

Podstatou granulačních metod je výroba granulátu, což je soubor hrubších, tuhých, suchých agregátů práškovitých částic (zrn) různého tvaru, dostatečně odolných proti mechanickému namáhání. Pro granulování směsí určených na lisování tablet jsou dva důvody: zlepšení tokových vlastností, které nastává zhuštěním primárních částic a fixace léčiva na pomocné látky, která je předpokladem stejnorodosti směsi a tím významným příspěvkem ke stejnorodosti obsahu (dávky) léčiva v každé tabletě.

Rozlišujeme dva způsoby granulace – granulaci suchou a vlhkou (mokrou).

Suchá granulace

Suchá granulace je postup, při kterém se vytvoří přechodně větší shluky (agregáty), ze kterých se granulátová zrna získávají rozdrobněním (desagregací). Přechodnými agregáty mohou být velké tablety (brikety – pro suchou granulaci se někdy používá označení briketování) nebo výlisky jiného (např. válcovitého) tvaru.

Tato metoda nevyžaduje rozpouštědla ani teplo na sušení, proto se dá s výhodou použít u látek citlivých na vlhkost. Na druhé straně při potřebných vyšších lisovacích tlacích a vynaložené energii je málo vhodná pro léčiva, která se inaktivují teplem (např. enzymy). Výlisky se dobře rozpadají a rozpouštějí, lehce přijímají vodu, protože částice nespojují pojiva. Předpokladem suché granulace je dostatečná kohezivnost (plastická deformovatelnost) práškovité směsi. I když je tento postup provozně jednoduchý a výhodný, protože odpadá energeticky náročný proces sušení, nepřináší tak dobré výsledky jako granulace za vlhka, a proto se uplatňuje ve výrobě hlavně u těch léčiv nestálých, která vlhkou granulaci nesnášejí (např. kyselina acetylsalicylová).

Pro suchou granulaci se nejčastěji používají válcové kompaktory. Agregáty se tu získávají tlakem mezi dvěma válci, přičemž podle povrchové úpravy se získá pás zhuštěného prachu nebo jednotlivé brikety.

Vlhká granulace

Vlhká granulace je metoda častěji používaná, univerzálnější. Do tuhé práškovité směsi se přidá kapalná fáze, což zlepší její deformovatelnost a usnadní její aglomeraci. Kapalnou fází mohou tvořit vlhčiva (zpravidla líh různé koncentrace) nebo roztoky polymerů, jako je škrobový hydrogel, roztok želatiny, polyvinylpyrolidonu a často roztoky celulosových éterů (methylcelulosa, hydroxymethylcelulosa).

Léčiva podávaná ve vyšších dávkách získají granulací potřebné tokové vlastnosti, a to s přídatkem menšího množství pomocných látek než u přímého lisování. Za vlhka je dosaženo velmi pravidelného rozdělení všech částí tabletoviny včetně léčiv používaných v malých dávkách, barevných léčiv a barviv, což má příznivý dopad na stejnorodost obsahu v každé připravené tabletě. Problém použití vlhké granulace u látek citlivých na vlhkost a zvýšenou teplotu se dá řešit použitím nevodných roztoků pojiv (např. lihových roztoků).

V současné době se pro vlhkou granulaci využívají hlavně metoda míchání a hnětení a metoda fluidní vrstvy.

Při sušení granulátu vznikají splením zrn sekundární aglomeráty, proto je třeba vysušený granulát zhomogenizovat rozdrobněním těchto aglomerátů a přesátím. K suchému granulátu se potom přimísí pomocné látky (kluzné a antiadhezivní látky, látky podporující rozpad a rozpouštění) a vzniklá tabletovina je lisována.

2.3 Přímé lisování

Do roku 1960 byla převážná většina tablet získávána lisováním granulátu. Metoda přímého lisování byla sice známa, ale využitelná pouze u velmi malého počtu látek. To se změnilo v šedesátých letech, kdy byly objeveny nové pomocné látky a tabletovací stroje, které umožnily produkci tablet novým a jednodušším postupem – přímým lisováním.

Pojem přímé lisování označuje postup, kdy jsou tablety získávány lisováním práškové směsi léčivých a pomocných látek bez předcházející granulace.^{6,7}

2.3.1 Výhody, nevýhody, srovnání s lisováním granulátu^{7,8}

Mezi výhody přímého lisování patří:

- *ekonomičnost procesu* – příčinou je méně výrobních kroků a tím i zařízení, prostoru, času, menší spotřeba energie.

- *eliminace vlhkosti a tepla* – díky tomu je metoda vhodná pro látky, jejichž stabilita je těmito vlivy narušována
- *rozpad na jednotlivé částice* – u tablet připravených přímým lisováním dochází k rozpadu na jednotlivé částice, které jsou přímo v kontaktu s disoluční kapalinou, a tak vykazují rychlejší disoluci
- *nižší riziko kontaminace surovin* – proces výroby tablet je kratší
- *méně validací a dokumentace* – díky redukovanému počtu výrobních operací
- *minimální riziko mikrobiálního znečištění* – příčinou je minimální obsah vody, která není potřeba pro granulaci

Nevýhody přímého lisování jsou:

- *segregace* – může být omezena volbou léčiv a pomocných látek se srovnatelnou velikostí částic a hustotou
- *limitovaný obsah léčiva* – přibližně 30% nebo 50mg
- *nepoužitelnost pro suroviny s nízkou objemovou hustotou* – tablety jsou po slisování příliš slabé
- *nevhodnost pro látky se špatnými tokovými vlastnostmi*
- *vznik statického náboje* při mísení látek v suchém stavu – následkem je špatná mísitelnost
- *nižší rychlost tabletování*
- *vyšší prašnost*
- *tablety pouze lehce pastelové nebo bezbarvé*
- *vyšší cena pomocných látek* – příčinou jsou požadavky na vlastnosti pomocných látek
- *vyšší citlivost k mazadlům* vzhledem ke snížení pevnosti tablet (dá se zmírnit optimalizací doby mísení na 2 -5 minut)

Srovnání hlavních kroků výrobních metod⁷

krok	přímé lisování	suchá granulace	vlhká granulace
1	mísení léčiv a pomocných látek	mísení léčiv a pomocných látek	mísení léčiv a pomocných látek
2	lisování	lisování do briket	příprava roztoku pojiva
3		mletí a sítování	mísení roztoku pojiva s prachovou směsí z kroku 1
4		mísení granulí s farm. pomocnými látkami	vlhké prosévání
5		lisování	sušení
6			suché prosévání a mísení s farm. pomocnými látkami
7			lisování

2.3.2 Pomocné látky v přímém lisování^{7,9,10}

Výběru pomocných látek pro přímé lisování je třeba věnovat zvýšenou pozornost, protože na rozdíl od vlhké granulace zde není možné překrýt nedokonalosti částic surovin. Při výběru hrají roli vlastnosti prášků (jako je velikost částic, tvar, sypná hustota, rozpustnost) i aspekty ovlivňující tvorbu výlisků (sypnost, lisovatelnost), faktory ovlivňující stabilitu (vlhkost), cena a dostupnost.

Hlavní požadavky na základní pomocné látky pro přímé lisování – tzv. suchá pojiva

- *vysoká lisovatelnost* – mnoho látek je fyzikálně upraveno pro zlepšení lisovacích vlastností
- *dobré tokové vlastnosti* – žádoucí je, aby se prášková směs sypala rychle a homogenně, což zaručuje stejnoměrné plnění matrice
- *dobrá mísitelnost* – pro vyloučení segregace
- *nízká citlivost k mazadlům* – co nejnižší snížení pevnosti výlisků vlivem mazadla
- *stabilita* – schopnost nepodléhat chemickým a fyzikálním změnám během skladování (některé pomocné látky vyžadují určité skladovací podmínky – např. vlhkost, teplotu)
- *inertnost* – schopnost nevyvolávat chemické ani fyzikální změny ostatních látek
- *kompatibilita* se všemi ostatními složkami

- *neovlivnění biologické dostupnosti léčiv*
- *podpora rozpadu tablet nebo uvolňování léčivé látky, pokud je daný efekt žádoucí*
- *dostupnost a přijatelná cena*
- *kapacita* neboli *diluční potenciál* – je definována jako množství léčiva, které je daná pomocná látka schopná nést. Žádoucí je *vysoká* kapacita, aby byla hmotnost finální lékové formy co nejmenší.
- *velikost částic ekvivalentní* částicím léčivé látky – pro eliminaci segregace
- *fyziologická inertnost*
- *bezbarvé a bez chuti*
- *jednotně akceptovat barviva*
- *konstantní kvalita*

Jedno suché pojivo obvykle nesplňuje optimálně všechny požadavky, proto se běžně kombinují dvě (zřídka i více) pro dosažení vhodných vlastností, a to včetně dobré stability a přijatelných nákladů.

2.3.3 Suchá pojiva a způsoby zlepšení jejich vlastností pro přímé lisování ¹¹

Ačkoliv existuje mnoho léčiv, která lze lisovat přímo, není mnoho pomocných látek, které je možno lisovat bez předchozí fyzikální modifikace. V poslední době došlo k významnému pokroku ve výrobě suchých pojiv s vylepšenými fyzikálně-mechanickými vlastnostmi pro přímé lisování. Tohoto zdokonalení bylo dosaženo pomocí různých technik, od jednoduchého prosévání až po procesy krystalizace.

Mezi nejdůležitější postupy patří:

1. Drcení a/nebo sítování

Mnoho přímo lisovatelných materiálů je připraveno krystalizací. Velikost krystalu a částečně tvar krystalu jsou vybírány sítováním nebo, v některých případech, po rozdrcení. Velikost a tvar částic závisí na procesu drcení nebo na velikosti ok a tvaru síta. Primárním účelem drcení a sítování materiálů pro přímé lisování je kontrola jejich tokových vlastností, ale ovlivněna je i lisovatelnost, a to díky změně vlastností částic jako je povrch částic a možná povrchová aktivace.

2. Speciální metody krystalizace

Podmínky krystalizace určují mnoho vlastností přímo lisovatelných materiálů. Řízená krystalizace zajišťuje léčivým a pomocným látkám lepší tokové vlastnosti.

U polymorfismu je lisovatelnost polymorfního materiálu rozdílná. Příčinou je vnitřní uspořádání molekul v krystalech. Síly působící na vzorek nejsou předány jednotně a klouzání molekul je více či méně obtížné podle struktury krystalu. Krystalické látky jsou náchylné k plastickým deformacím, které závisí na stupni symetrie krystalu. Krystalová struktura vykazující větší symetrii je náchylnější k deformacím. Symetrie krystalové struktury se zmenšuje v následujícím pořadí: kubická, hexagonální, tetragonální, rhombohedrální, orthorhombická, monoklinická a triklinická. Proto mohou být kubické krystaly chloridu sodného a draselného lisovány přímo.

Kokrystalizace cukrů s malými koncentracemi jiných materiálů zlepšuje lisovatelnost. Další možností je rekrystalizace, při které vznikají částice nepravidelného tvaru s oblými hranami. Ty vykazují lepší lisovatelnost a nižší tření s razidly a matricemi. Alternativní techniky krystalizace mohou zlepšit lisovací vlastnosti přímo lisovatelných materiálů.

3. Spreyové sušení

Tato metoda zahrnuje atomizaci vodného roztoku nebo suspenze do spreje. Kontakt spreje s horkým vzduchem v sušící komoře způsobí vypaření vlhkosti. Díky sférickému charakteru tekutých částic po vypaření vody je vzniklý sprejově sušený materiál tvořen porézními kulovitými aglomeráty pevných částic stejné velikosti. Distribuce velikosti částic sprejově sušeného materiálu je kontrolována procesem atomizace a typem sušící komory. Rychlé ochlazení roztoku a vysoký stupeň krystalizace poskytuje pevné látky s nedokonalými strukturami obsahujícími amorfní materiál, který působí jako pojivo. Další výhodou této metody je zlepšení tokových vlastností způsobené sférickým tvarem aglomerovaných částic.

4. Granulace, aglomerace a potahování

Granulace a aglomerace představují přeměnu malých kohezivních prášků se špatnou sypností na přímo lisovatelnou formu s dobrou sypností. Výsledkem granulace je vznik téměř kulovitých částic s relativně vysokou sypnou hustotou a pevností. Aglomerace vede k tvorbě částic nepravidelného tvaru s nízkou sypnou hustotou a pevností. Pokud mají primární částice vlastní vazebné vlastnosti není nutný přídavek pojiva, v opačném případě je přídavek pojiva nezbytný. Přítomnost malých částic v aglomerátech zvyšuje kompaktnost.

Granulace práškové celulosy nebo škrobu zlepšují sypnost, ale současně zvýší citlivost k mazadlům.

5. Předbobtnání

Lisovatelný škrob se získává částečnou hydrolýzou kukuřičného škrobu. Volný amylopektin zlepšuje vazebné vlastnosti, zatímco volná amylosa zlepšuje rozpad produktu.

6. Dehydratace

Termální nebo chemická dehydratace pevných látek má za následek zvýšení pevnosti, zlepšení vazebných a tokových vlastností u mnoha látek.

7. Hybridizace

Proces hybridizace je založen na principu vzájemného působení práškových směsí. Hrubší a jemnější prášek jsou smíchány v určitém poměru. Jemnější prášek přitom adhezuje na povrch hrubšího díky elektrostatickému náboji. Vnější jemný prášek by se ale mohl oddělit od svého nosiče, pokud by předem provedena hybridizace. Při hybridizaci se prášky rozptýlí a dodá se jim mechanická/tepelná energie k ukotvení jemnějších částic na povrchu hrubších a/nebo potažení hrubých částic jemnými.

Tato metoda není zatím využívána v přímém lisování, ale zdá se, že se v budoucnu najde uplatnění.

2.3.3.1 Rozpustná suchá pojiva⁷⁻⁹

Laktosa

Laktosa je nejčastěji používané plnivo, a to díky své dostupnosti, výhodné ceně, malé hydrokopičnosti, fyzikální a chemické stabilitě a rozpustnosti ve vodě. První pomocnou látkou použitou v přímém lisování byla *sprejově sušená laktosa*. Skládá se zejména z krystalů monohydrátu α -laktosy, které jsou vázané do sférických aglomerátů malým množstvím amorfni laktosy. Pro získání tablet s dostatečnou pevností je zapotřebí větší lisovací síla. Je zapotřebí přídavek rozvolňovačů a mazadla, mazadlo vazbu neovlivňuje. Další typy laktosy používané pro přímé lisování jsou: aglomerovaná laktosa (získaná fluidním sušením), bezvodá α -laktosa a bezvodá β -laktosa.

α-laktosa monohydrát má dobré tokové vlastnosti, obsahuje pouze 5% vlhkosti (z toho pouze 0,2% je volná vlhkost, zbytek je krystalická voda, která nevyvolává reakci ani u látek citlivých na vlhkost). Obvykle se používá v kombinaci s mikrokrystalickou celulosou pro zlepšení rozpadu a zvýšení pevnosti. *Bezvodá α-laktosa* má omezené použití díky pomalému rozpadu tablet, které ji obsahují. *Bezvodá β-laktosa* má dobré lisovací vlastnosti a nízkou citlivost k mazadlům. Při zvýšené vlhkosti může vázat vodu. *Aglomerovaná laktosa* je granulovaná forma *α-laktosy monohydrátu* s lepšími vazebnými vlastnostmi. Její vazebné vlastnosti jsou lepší než u *α-laktosy monohydrátu*, ale ne tak dobré jako u sprejově sušené laktosy.

Sacharosa

Sacharosa je používána při výrobě tablet (orálních i žvýkacích) jako plnivo, ve formě roztoku (sirupu) jako pojivo při vlhké granulaci. Pokusy o přímé lisování krystalů sacharosy nebyly úspěšné, ale na trh byly uvedeny různé modifikace sacharosy, které přímo lisovat lze. Jednou z těchto modifikací je *Di-Pac*, který vzniká kokrystalizací, obsahuje 97% sacharosy a 3% vysoce modifikovaných dextrinů. Každá granule se skládá z mnoha malých krystalů sacharosy „slepených“ dohromady dextrinem. Má dobré tokové vlastnosti, přídavek mazadla je nutný pouze při vysoké atmosférické vlhkosti (více než 50%). Výhodou je dobrá barevná stabilita, zřejmě nejlepší ze všech cukrů. Další modifikací je *Nu-Tab*, což je přímo lisovatelný cukr skládající se ze sacharosy (95%), 4% invertního cukru (ekvimolární směs levulosity a dextrosy) a 0,1 - 0,2% kukuřičného škrobu a stearanu hořečnatého. Poslední dvě jmenované složky jsou přidávány v procesu granulace, ne z důvodu aktivity rozvolňovačů či mazadla ve výsledné tabletě. *Nu-Tab* má poměrně velké částice, což je příčinou jeho dobrých tokových vlastností, může to být ale příčinou problémů při mísení, pokud není pečlivě kontrolována velikost částic a množství léčivých a pomocných látek. Nevýhodou je také špatná barevná stabilita vzhledem k přímo lisovatelným sacharosám a laktosám.

Dextrosa

Přímo lisovatelná modifikace dextrosy je na trhu známá pod označením Emdex. Jedná se o sprejově sušený produkt, který se skládá z 90 – 92% dextrosy, 3 – 5% maltosy, zbývající část tvoří vyšší polysacharidy glukosy. Existuje jako produkt bezvodý i hydratovaný (9% vlhkosti). Lisovatelnost obou je výborná, bezvodá forma se zdá být v tomto ohledu lepší než hydratovaná. Výhodnější vlastnosti má snad jen mikrokrystalická celulosa. Nejčastěji používaný je monohydrát, vázaná vlhkost nezpůsobuje nestabilitu léčiv. Tablety vyrobené

z této modifikace dextrosy vykazují několik hodin po vylisování zvýšení pevnosti, tento nárůst ale nezpůsobuje změny v disoluci. Emdex poskytuje největší částice ze všech běžných přímo lisovatelných pomocných látek. Má dobré tokové a vazebné vlastnosti, ve vodě se rozpouští, není hygroskopický, jeho citlivost k mazadlům je malá.

Sorbitol

Sorbitol je běžná pomocná látka pro přímé lisování, značně rozšířená hlavně ve výrobě žvýkacích a sublingválních tablet. Je to bílá, krystalická látka bez zápachu příjemně sladké chuti. Jde o hygroskopický isomer mannitolu, který se vyskytuje v modifikacích α , β , γ , δ a také v amorfní formě. Nejstabilnější je γ modifikace. Nevýhodou sorbitolu je jeho hygroskopičnost, která může vyvolat degradaci látek citlivých na vlhkost. Přídavek stearanu hořečnatého v množství do 2% neovlivní negativně pevnost tablet.

Mannitol

Mannitol je ve vodě rozpustný, nehygroskopický, sladké, osvěžující chuti. Vyskytuje se v několika polymorfních formách (α , β , γ). Jeho použití jako plnivo ve výrobě žvýkacích tablet je limitováno jeho cenou. Neposkytuje tak pevné tablety jako sorbitol, jeho výhoda spočívá hlavně v menší citlivosti k vlhkosti. Je hojně používán při přímém lisování tablet pro klinické testování, kde je požadována rychlá a úplná rozpustnost.

Maltodextrin

Aglomerovaný maltodextrin je pro přímé lisování tablet dostupný pod názvem Maltrin. Charakteristická je pro něj vysoká lisovatelnost, úplná rozpustnost a malá hygroskopičnost.

2.3.3.2 Nerozpustná suchá pojiva⁷⁻⁹

Škrob

Škrob je jednou z nejpoužívanějších pomocných látek. Protože v přírodním stavu nevykazuje dobré lisovací a tokové vlastnosti, bylo připraveno několik modifikací, z nichž nejrozšířenější je Starch 1500.

Podrobně o této látce pojednává kapitola 2.3.3.4.

Celulosa

První rozsáhlejší použití celulosy při výrobě tablet se datuje od 50. let 20. století. Tehdy se používala *prášková celulosa*, která ale neměla dobrou sypnost a lisovatelnost. To je důvod, proč se prášková celulosa tolik neuplatňuje v přímém lisování tablet.

V přímém lisování se více prosadila modifikace celulosy – *mikrokrystalická celulosa* (Avicel), která byla uvedena na trh v šedesátých letech 20. století a svou pozici významné pomocné látky pro výrobu tablet si udržela až do současnosti. Její vlastnosti jsou téměř optimální.

Získává se hydrolýzou dřevní α -celulosy pomocí minerálních kyselin, tím se odstraní amorfní podíl. Získají se tak částice skládající se ze svazků jehlicovitých krystalků, ty se dále čistí filtrací a pak se sprejově suší, výsledkem je bílý porézní mikrokrystalický prášek bez chuti a bez zápachu. Výhodou mikrokrystalické celulosy je kompatibilita, chemická inertnost, dobrá lisovatelnost při nižších tlacích, vysoký diluční potenciál, nízká citlivost k mazadlům, má výbornou schopnost zhušťování, výlisky jsou pevné. Důležitý je obsah vlhkosti (ideální je kolem 5%), jinak jsou výlisky méně pevné a mají tendenci k víčkování. Horší tokové vlastnosti jsou kompenzovány mísením s dalším plnivem s dobrou sypností např. monohydrátem α -laktosy či dihydrátem fosforečnanu vápenatého. Vyrábí se několik typů mikrokrystalické celulosy, které se liší velikostí částic a obsahem vlhkosti (PH-101, 102, 103, 112, 113, 105, 200, 301, 302).

Anorganické vápenaté soli

- Fosforečnan divápenatý

Jedná se o často používané plnivo, které se skládá z agregátů primárních částic, dostupné pod obchodními názvy Emcompress či DiTab. Pro přímé lisování je dostupný jako dihydrát. Je levný, fyzikálně a chemicky stabilní, málo citlivý k mazadlům, při vlhkosti do 80% není hygroskopický. Při vyšších teplotách může ztrácet vlhkost. Má dobrou sypnost, není nutné použití kluzných látek. Tablety obsahující více než 50% této látky se rychle rozpadají. Rozpouští se v kyselém prostředí, v neutrálním a zásaditém je prakticky nerozpustný. Není proto vhodný pro kombinace s léčivy s nízkou rozpustností ve vodě.

- Fosforečnan trivápenatý

Tato látka je dostupná pod názvem TriTab. Vykazuje horší lisovatelnost a menší rozpustnost než fosforečnan divápenatý.

- Síran vápenatý

Síran vápenatý je dostupný pro přímé lisování pod názvy Delaflo a Compactrol.

- Uhličitan vápenatý

Tato látka je dostupná v různých formách včetně precipitované, mletých lastur ústřic či vápence. Pro použití v přímém lisování bývá zpracováván s různými pojivy. Rozpustnost je závislá na pH, je ale větší než u fosforečnanu divápenatého, fosforečnanu trivápenatého nebo síranu vápenatého.

2.3.3.3 Směsná suchá pojiva^{7,8,12}

Pro získání nových pomocných látek pro přímé lisování jsou možné tři postupy:

- objev nových chemických sloučenin, který je finančně a časově velmi náročný
- obměna stávajících látek, kde je však počet možných modifikací omezen
- nové kombinace známých pomocných látek za účelem dosažení požadovaných vlastností (nevýhodné vlastnosti jsou zmírněny či potlačeny, výhodné charakteristiky jsou zvýrazněny).

Právě kombinace látek na subpartikulární úrovni, čili příprava směsných pojiv nabývá na důležitosti. Při tomto procesu jsou částice jedné látky začleněny do struktury částic jiné látky pomocí speciálních metod, např. sprejového sušení. Hlavní výhodou je získání pomocných látek bez využití chemických změn, díky tomu není nutné zdlouhavé testování před uvedením do výroby (pokud jsou jednotlivé složky uznány jako bezpečné a toxikologicky nezávadné).

Příklady směsných suchých pojiv jsou:

Ludipress

Ludipress se skládá z 93,4% monohydrátu α -laktosy, 3,2% polyvinylpyrrolidonu a 3,4% krospovidonu, částice laktosy jsou potaženy polyvinylpyrrolidonem a krospovidonem. Obsahuje plnivo, pojivo a rozvolňovadlo. Ačkoliv je součástí rozvolňovadlo, je doba rozpadu delší, příčinou je přítomnost polyvinylpyrrolidonu. Jeho předností je nízká hygroskopičnost, dobré tokové vlastnosti, nezávislost pevnosti výlisků na rychlosti tabletování.

Cellactosa

Cellactosa obsahuje 75% monohydrátu α -laktosy a 25% celulosy. Výhodou je dobrá sypnost a lisovatelnost, ta je zřejmě dána synergistickým působením fragmentace laktosy a plastické deformace celulosy. Výlisky jsou pevnější, doba rozpadu je (v porovnání s fyzikální směsí uvedených složek) prodloužena, protože vlákna celulosy jsou pokrytá laktosou.

Pharmatosa DCL 40

Pharmatosa obsahuje 95% β -laktosy a 5% bezvodého laktitolu. Jejimi přednostmi jsou dobrá sypnost, vysoký diluční potenciál, výborná lisovatelnost, dobrá vazebná schopnost a nízká citlivost k mazadlům.

Prosolv

Prosolv je tvořen z 98% mikrokystalickou celulosou, 2% připadají na koloidní oxid křemičitý. Je pro něj charakteristická dobrá sypnost i lisovatelnost, poskytuje pevnější tablety s nižší friabilitou. Výhodou je také nízká citlivost k mazadlům.

StarLac

StarLac je směsné pojivo obsahující 85% monohydrátu laktosy a 15% přírodního kukuřičného škrobu. Jeho předností je dobrá sypnost.

Z dalších směsných pojiv jmenujme např. DiPac (sacharosa + 3% dextrinu), ForMaxx (uhličitan vápenatý + sorbitol) a Microcelac (mikrokystalická celulosa + laktosa).

2.3.3.4 Pregelatinizovaný škrob^{13,14}

Přírodní škrob se skládá ze dvou polysacharidů, amylosy a amylopektinu, které jsou sestaveny z glukosových jednotek vázaných α -glykosidicky. Škrob je ve vodě nerozpustný, protože jsou tyto dva polymery vázány do krystalové mřížky. Má vlastnosti rozvolňovadla, plniva a ve formě škrobové pasty se dá použít při vlhké granulaci jako pojivo. Ačkoliv mají přírodní škroby dobré lisovací charakteristiky, díky svým špatným tokovým vlastnostem a vysoké citlivosti k mazadlům nejsou vhodné pro přípravu tablet přímým lisováním. Lisovatelnost škrobů je závislá na obsahu vlhkosti, která se odvíjí od vlhkosti vzduchu, při

kteře jsou škroby skladovány. Ideální obsah vlhkosti je kolem 10%, absorbovaná voda změnou stupně viskoelastivity ovlivňuje lisovací charakteristiky škrobových částic. Ze studií zabývajících se vlastnostmi jednotlivých druhů škrobů vyplývá, že kukuřičný škrob má lepší lisovatelnost než bramborový, pšeničný a ječný, ale nejvýhodnější tokové vlastnosti z uvedených druhů má bramborový škrob. Tento je ale extrémně citlivý k mazadlům, což je dáno plastickou deformací škrobových produktů během lisování. Rýžový škrob prokázal ve srovnání s kukuřičným a bramborovým škrobem lepší lisovací, ale horší tokové vlastnosti. Vazebná schopnost rýžového škrobu však nebyla ovlivněna přidavkem stearanu hořečnatého. Toto je zřejmě způsobeno špatnými tokovými vlastnostmi rýžového škrobu, které zhoršují tvorbu filmu mazadla na částicích během mísení. Tyto fyzikálně mechanické vlastnosti jsou přisuzovány velikosti částic rýžového škrobu v porovnání s ostatními škroby.

Za účelem zlepšení vlastností pro přímé lisování je škrob různými způsoby modifikován, například pregelatinizací a granulací.

Termín pregelatinizovaný označuje, že byl škrob chemicky či mechanicky upraven tak, aby došlo k prasknutí všech nebo části zrn v přítomnosti vody a následně usušen. Takovýto produkt se používá hlavně jako pojivo ve vlhké granulaci.

Pregelatinizovaný škrob určený speciálně pro přímé lisování je dostupný pod názvem STARCH 1500. Jedná se o částečně pregelatinizovaný kukuřičný škrob vyráběný pro farmaceutický průmysl výhradně fyzikální modifikací škrobu, bez použití chemických činidel. Kukuřičný škrob se skládá ze dvou polymerů, amylosy a amylopektinu, které jsou pevně vázány do specifické sférokrytalické struktury. Amylosa tvoří rovné řetězce, ve vodě značně bobtná, z toho také vyplývá její schopnost působit jako rozvolňovadlo. Amylopektin má větvenou strukturu, což mu umožňuje rozpouštět se ve studené vodě. Při vlhké granulaci plní funkci pojiva. Při výrobě STARCH 1500 je kukuřičný škrob vystaven tlaku za vysoké vlhkosti, dojde ke zvýšení teploty a bobtnání některých zrn škrobu. Výsledný produkt tak obsahuje jednotlivá zrna škrobu a agregáty škrobových zrn s hydrolyzovaným škrobem. Během celého procesu zanikají některé vodíkové vazby mezi amylosou a amylopektinem, vzniká produkt obsahující 5% volné amylosy, 15% volného amylopektinu a 80% nezměněného škrobu. Volný amylopektin zajišťuje rozpustnost ve vodě a přispívá k vazebným vlastnostem, volná amylosa a nemodifikovaný škrob jsou zodpovědné za rozvolňovací schopnosti. STARCH 1500 má také vlastnosti mazadla, může být lisován bez přidavku dalších mazadel. Pokud je však ve směsi s dalšími látkami, je přidání dalšího mazadla nezbytné.

Studie ukázaly, že STARCH 1500 podléhá během lisování plastické deformaci. Pregelatinizace zvyšuje zhuštění během plnění matrice i při nízkých tlacích a urychluje nástup plastické deformace, celkový rozsah plastické deformace během lisování je však menší. To je zřejmě důvod, proč tablety z pregelatinizovaného škrobu vykazují menší pevnost než tablety ze škrobů přírodních.¹⁵ Ve srovnání s jinými plasticky deformovatelnými materiály je pevnost tablet ze STARCH 1500 nízká, plastická deformace je zřejmě příliš pomalá na to, aby se během rychlého lisování vytvořily adekvátní vazby mezi částicemi. Rozporných výsledků bylo dosaženo při studiu vlivu velikosti částic. Někteří autoři zaznamenali růst pevnosti tablet se zmenšující se velikostí částic. Jiní zjistili pouze pokles pevnosti tablet se zvětšováním částic do 125 µm, nad tuto hranici se pevnost zvyšovala s velikostí částic a ustálila se pro větší částice. Tento jev přisoudili rozdílům ve tvaru částic; částice nad 125 µm vykazovaly nerovný povrch a zdály se být složeny z agregovaných malých částic.¹³

STARCH 1500 může být kombinován s dalšími pomocnými látkami, např. mikrokrytalickou celulosou, laktosou, fosforečnanem vápenatým, docílí se vzniku tablet s dobrou pevností a nízkou friabilitou při běžně používaných lisovacích silách.

Přehled možného uplatnění STARCH 1500:

	přímé lisování	vlhká granulace	výroba tobolek
pojivo	X	X	X
rozvolňovadlo	X	X	X
zlepšení tokových vlastností	X	X•	X
mazadlo	X	X•	X

- v extragranulární fázi

Použití STARCH 1500 má také ekonomický přínos, omezuje náklady na výrobu a suroviny díky snížení nebo eliminaci:

- *nadbytku pojiv*
- *rozvolňovadel*
- *přídavku kluzných látek a mazadel* (Umožňuje snížit koncentraci tradičních mazadel, např. stearanu hořečnatého a tím i problémy, které s sebou použití mazadel přináší – zpomalení rozpadu, nízká pevnost tablet, problémy při potahování tablet.)
- *výrobních kroků*

Další možné využití STARCH 1500 je při výrobě tablet s nízkým obsahem léčiva. Pro výrobu těchto přípravků je tradičně uplatňována vlhká granulace, aby byl zaručen jednotný obsah léčiva. Ch. R. Cunningham a L. K. Scattergood¹⁶ se ve své studii zabývali možností využít pro výrobu tablet s nízkým obsahem chlorpheniramin maleátu (4mg) metodu přímého lisování. V závěru této práce bylo potvrzeno, že s použitím STARCH 1500 je možné přejít na ekonomicky výhodnější přímé lisování. Na dosažení homogeního obsahu léčiva se zřejmě podílí sféricko-granulární morfologie STARCH 1500.

Další studie¹⁷ se zabývala možností využít škrobové produkty s velkým povrchem v přímém lisování tablet jako plniva. Selektivní enzymatickou hydrolýzou α -1,6 glykosidických vazeb amylopektinu byla získána lineární amylosa s krátkými řetězci (amyloextrin). Zdrojem amylopektinu byl kukuřičný škrob a bramborový škrob bez obsahu amylosy. Modifikovaný škrob byl získán enzymatickým štěpením běžného bramborového škrobu (obsah amylosy asi 20%). Po precipitaci a filtraci byly všechny tři produkty dehydratovány jednak promytím ethanolem a jednak sušením při 20°C. Produkty sušené pomocí ethanolu vykazovaly velký specifický povrch a pevnost, produkty sušené při pokojové teplotě měly ve srovnání s chemicky dehydratovanými produkty menší specifický povrch a menší pevnost. Z toho vyplývá přímý vztah mezi specifickým povrchem a pevností zkoušených produktů.

Částice modifikovaného škrobu promyté ethanolem byly porézní granule složené z malých primárních částic. Produkt sušený při 20°C se skládal z neporézních částic s hladkým povrchem.

Vliv metody dehydratace na specifický povrch amyloextrinu a modifikovaného škrobu

produkt	specifický povrch [m²/g]	drtící síla [N]
amyloextrin z kukuřičného škrobu - promytý ethanolem - sušený při 20°C	7,5 < 0,1	78 ± 8 15 ± 2
amyloextrin z bramborového škrobu (100% amylopektin) - promytý ethanolem - sušený při 20°C	8,3 < 0,1	84 ± 6 15 ± 2
modifikovaný bramborový škrob (obsahující amylosu) - promytý ethanolem - sušený při 20°	12,9 0,21	103 ± 4 40 ± 3

Dalšími zkoušenými metodami sušení byla lyofilizace a promývání acetonem. Získaný produkt měl velký specifický povrch, podobně jako při promývání ethanolem.

Z údajů o specifickém povrchu a drtící síle vyrobených tablet vyplývá, že pevnost roste se zvětšujícím se specifickým povrchem. Dosahuje však maxima při hodnotách specifického povrchu přibližně $15\text{m}^2/\text{g}$. Závislost pevnosti a specifického povrchu se vysvětluje nárůstem počtu vazebných míst se zvětšujícím se povrchem. Pozorované maximum může být následkem vysoce porézní struktury produktů s velkým specifickým povrchem.

Dále bylo testováno použití modifikovaných škrobových produktů s velkým specifickým povrchem o obsahu vlhkosti 14% jako plniva v přímém lisování. Byly připraveny tablety ze směsi α -laktosy monohydrátu s různými koncentracemi modifikovaného škrobu s přídavkem i bez přídavku mazadla (0,5% stearanu hořečnatého). Pro srovnání byly vyrobeny tablety obsahující Avicel PH101 jako plnivo. Drtící síla tablet obsahujících nemodifikovaný škrob nebo Avicel PH101 odpovídala tabletám lisovaným pouze z laktosy, s nebo bez přídavku stearanu hořečnatého. Včlenění 10% Avicel PH101 nevyvolalo vzrůst pevnosti tablet, pevnější tablety byly získány včleněním 10% modifikovaného škrobu. Při koncentracích nad 10% všechny tablety vykázaly růst drtící síly se zvětšující se koncentrací plniva, tablety obsahující modifikovaný škrob byly vždy pevnější. Směsi s modifikovaným škrobem byly navíc méně citlivé vůči mazadlům než směsi laktosy a Avicel PH101.

Modifikovaný škrob si nezachovává vlastnosti rozvolňovačla, což se odráží na delší době rozpadu ve srovnání s tabletami s Avicalem PH101.

Z výsledků studie vyplývá, že modifikované produkty škrobu jsou vhodné jako plniva přímo lisovaných tablet.¹⁷

2.3.3.5 Laktitol¹⁸⁻²¹

Laktitol se vyskytuje ve formě bezvodé, jako monohydrát, dihydrát nebo trihydrát. Uplatnění nachází jako sladidlo a plnivo tablet a tobolek.

chemické názvy: 4-O-(β -D-galaktopyranosyl)-D-glucitol

β -galaktosido-sorbitol

4-O-(β -D-galaktopyranosyl)-D-glucitol monohydrát

4-O-(β -D-galaktopyranosyl)-D-glucitol dihydrát

empirický vzorec	forma	molekulová hmotnost
$C_{12}H_{24}O_{11}$	bezvodá	344,32
$C_{12}H_{24}O_{11}.H_2O$	monohydrát	362,34
$C_{12}H_{24}O_{11}.2H_2O$	dihydrát	380,35

Laktitol se vyskytuje ve formě bílých orthorhombických krystalů. Je bez zápachu, sladké chuti, v ústech vyvolává chladivý pocit. Je dostupný v práškové formě a s mnoha velikostmi krystalů. Vyrábí se katalytickou hydrogenací laktosy. Přímě lisovatelná forma je složená z vodou granulovaných mikrokrytalických agregátů, velikost částic je přibližně 160 μ m.

Laktitol monohydrát není (na rozdíl od ostatních cukerných alkoholů, např. sorbitolu a xylitolu) hygroskopický. Není termolabilní. V kyselém roztoku laktitol pomalu hydrolyzuje na sorbitol a galaktosu. Nejsou známy žádné inkompatibility.

Laktitol je považován za netoxickou a nedráždivou látku. Je méně sladký než sacharosa, ve srovnání se sacharosou je jeho energetický obsah poloviční. Rozkládá se pomocí mikroflóry v tlustém střevě, je metabolizován nezávisle na inzulinu. Ve velkých dávkách má laxativní účinky, ty se ale neprojevují při dávce menší než 20g denně. Není významně fermentován v ústech, nevyvolává kazivost zubů.

Studii na toto téma provedl T.H.Grenby.¹⁹ Nechal inkubovat mikroorganismy z dentálního plaku v prostředí šesti různých sladidel – glukosy, sacharosy, laktitolu, sorbitolu, mannitolu a xylitolu. Demineralizační účinky kyselin produkovaných mikrobiální fermentací sladidel byly hodnoceny analýzou vápníku a fosforu a měřením produkce polysacharidů mikroorganismy. Největší produkce kyselin byla zaznamenána v prostředí glukosy a sacharosy (hodnoty pH 4,0 – 4,3), následovalo prostředí mannitolu a sorbitolu (pH 4,6 – 5,1), v prostředí laktitolu a xylitolu byla produkce kyselin malá (pH 6,1 – 6,3). Značný rozdíl mezi cukry a polyoly byl zaznamenán také při sledování růstu mikroorganismů, v prostředí laktitolu a xylitolu byl růst nejmenší. K podobným závěrům se dospělo také při sledování syntézy mikrobiálních polysacharidů, nejvyšší hodnoty byly naměřeny v pořadí glukosa, sacharosa, menší pak sorbitol, mannitol, významně nižší laktitol, v prostředí xylitolu byly hodnoty jednoznačně nejmenší. Další použitou metodou bylo měření množství vápníku a fosforu, které se uvolnilo z práškové zubní skloviny. Zde se projevilo významný rozdíl mezi oběma cukry na jedné straně a čtyřmi polyoly na straně druhé, odlišnosti mezi jednotlivými polyoly byly malé. Z uvedeného je patrné, že laktitol prokázal díky nižšímu demineralizačnímu potenciálu výhodnější vlastnosti než glukosa, sacharosa, sorbitol a mannitol.

Podle studií zaměřených na lisovací charakteristiky laktitolu, je možné soudit, že laktitol má dobré tokové vlastnosti, přídavek kluzné látky není nutný. Jde o látku dobře lisovatelnou, ale lze ji tabletovat jen při nízkých lisovacích silách, za takových podmínek je ale pevnost tablet nízká. Je proto nezbytná přítomnost mazadla. U použitého stearanu hořečnatého se neprokázal nežádoucí vliv na pevnost tablet, ale díky jeho hydrofobnímu charakteru došlo k prodloužení doby rozpadu.^{20,21}

2.4 Mazadla^{22,23}

Mazadla (antiadhezivní látky, antiadherencia) snižují tření při lisování, zmenšují tření mezi tabletou a stěnou matrice při vysouvání tablety a zabraňují lepení tablet na stěny matrice a plochy razidel. Často mají také schopnost zlepšovat tokové vlastnosti tabletoviny a ulehčovat plnění matrice, což je funkcí kluzných látek, ostrá hranice mezi těmito dvěma skupinami pomocných látek není vymezena. Nedostatek vhodného mazadla způsobuje, že tablety nemají hladký povrch, jejich hrany jsou ostré, často se při vysouvání z matrice rozvrstvují, olupují a lámou.

Mazadla mohou působit dvojitým mechanismem:

- kapalinovým (hydromechanickým), kdy se dva povrchy pohybují, jako by byly oddělené vrstvou kapalného mazadla. Takto působí minerální oleje, které se však při výrobě tablet používají zřídka, protože i ve velmi jemné disperzi vytvářejí na povrchu tablet mastné skvrny.
- stykovým (dotykovým), kdy mazací účinek vyplývá z přilnavosti polární části mazadla ke kovovému povrchu matrice a razidel, na kterém je jemná vrstvička hydrofilních kovových oxidů.

Mazadla se dělí podle rozpustnosti na ve vodě rozpustná a nerozpustná.

Mazadla ve vodě nerozpustná – hydrofobní:

- vápenaté, hořečnaté a zinečnaté soli kyseliny stearové
- glycerylmonostearát
- glycerylpalmitostearát
- hydrogenované rostlinné oleje
- lehké minerální oleje

- parafíny
- polytetrafluorethylen
- stearyl fumarát sodný
- kyselina stearová
- talek
- vosky

Kyselina stearová a její hořečnaté a vápenaté soli (0,25 – 2%) jsou hojně používané, nicméně soli mohou být dostatečně alkalické, aby zreagovaly s některými látkami, např. aminofylinem, což způsobí uvolnění volné báze a změnu zbarvení tablety.

Tekuté parafíny s nízkou viskozitou se dají použít hlavně u barevných tablet. Obecně jsou ale tekutá mazadla méně výhodná než pevné látky, jejich zpracování je totiž složitější. Nepoužívají se často.

Talek (1 – 3%) je někdy řazen mezi mazadla, ale patří spíše ke kluzným látkám. Jeho nevýhodou je nerozpustnost v tělesných tekutinách a abrazivita.

Mazadla ve vodě rozpustná – hydrofilní:

- DL-leucin
- glyceryltriacetát
- laurylsíran hořečnatý
- makrogoly 4000 a 6000
- benzoan sodný
- laurylsíran sodný
- kyselina adipová
- octan sodný

Hydrofilní mazadla nejsou tak účinná jako mazadla ve vodě nerozpustná.

Byly porovnávány tablety s laurylsíranem sodným a tablety se stearanem hořečnatým. Tablety obsahující laurylsíran sodný vykázaly vyšší stupeň disoluce. Fyzikální směsi mazadla se stearany mohou vést k dobrému kompromisu z hlediska mazacího účinku, pevnosti a rozpadu tablet. Laurylsíran hořečnatý v koncentraci 5% poskytuje stejný účinek jako stearan hořečnatý v koncentraci 2%.

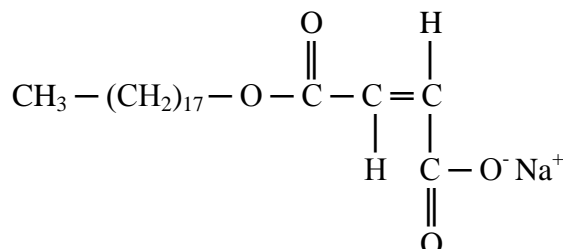
Polyethylenglykoly 4000 a 6000 se používají v koncentracích 1 - 5%. Jejich účinnost ale také nedosahuje úrovně stearanu hořečnatého.

2.4.1 Stearylfumarát sodný²⁴

Používá se jako mazadlo při výrobě tablet a tobolek (v koncentraci 0,5 – 2%), je známý také pod názvem Pruv.

empirický vzorec: C₂₂H₃₉NaO₄

strukturní vzorec:



molekulová hmotnost: 390,5

specifický povrch: 1,2 – 2,0 m²/g

Stearylfumarát sodný je jemný bílý prášek s částicemi kulovitěho tvaru. Taje za rozkladu při 224-245°C. Je prakticky nerozpustný v acetonu, chloroformu a ethanolu, částečně rozpustný v methanolu, míra rozpustnosti ve vodě je závislá na teplotě. Byla popsána inkompatibilita s chlorhexidinacetátem.

Stearylfumarát sodný se získává reakcí stearylalkoholu s maleinanhydridem. Produkt této reakce se podrobí izomerizaci a následuje tvorba soli.

Považuje se za netoxickou a nedráždivou látku. Při provádění metabolických studií na zvířatech se zjistilo, že se absorbuje kolem 80%, 35% se rychle metabolizuje. Absorbovaná frakce byla hydrolyzována na kyselinu fumarovou a stearylalkohol, který se dále oxidoval na kyselinu stearovou. Stearylalkohol a kyselina stearová se vyskytují v různých potravinách, kyselina fumarová je běžnou složkou lidských tkání.

Stearylfumarát sodný je ceněn hlavně v případech, kdy jsou jiná mazadla stearátového typu nevhodná kvůli chemickým inkompatibilitám. Je méně hydrofobní než stearan hořečnatý či kyselina stearová a méně zpomaluje disoluci než stearan hořečnatý.

2.4.2 Vliv mazadel na vlastnosti přímo lisovaných tablet^{23,25}

Mazadla významně ovlivňují vlastnosti lisovaných tablet. Mohou značně snížit pevnost tablet, hydrofobní mazadla mohou prodloužit čas rozpadu a zpomalit rozpouštění. Způsob a míra ovlivnění závisí na typu použitého mazadla, jeho vlastnostech a koncentraci, době mísení, typu mísícího zařízení a rychlosti otáček. Neméně důležitý je také postup při mísení. Je žádoucí mazadla přidávat až při posledním mísení, k hotovému granulátu. Není vhodné je přidávat současně s rozvolňovadlem, protože by došlo k potažení rozvolňovadla mazadlem, a to by přineslo snížení účinku rozvolňovadla. Je proto žádoucí nejprve přidat rozvolňovadlo a až v následujícím kroku mazadlo. Obecně lze říci, že je vhodné přidávat mazadlo v co nejnižší koncentraci a dobu mísení zkrátit jak jen je to možné.

Přítomnost mazadla způsobuje snížení pevnosti tablet. V průběhu mísení totiž mazadlo pokrývá částice plniva. Převažují vazby mezi částicemi mazadla a vazby mezi mazadlem a plnivem. U plasticky deformovatelných plniv je proto vliv mazadla značný. U plniv, u kterých při procesu lisování převládá fragmentace, není ovlivnění mazadlem tak významné, protože při lisování dochází k tvorbě nových, mazadlem nepokrytých povrchů, které se mohou efektivněji vázat.

Vliv mazadla je dán také charakterem částic plniva. Byl porovnáván vliv mazadla na mikrokrytalickou celulosu, která obsahuje jednotlivé částice, sprejově sušenou laktosu a bezvodý fosforečnan vápenatý (obě látky jsou složeny z agregovaných částic, granul). Vliv mazadla byl nejméně výrazný u mikrokrytalické celulosy, u bezvodého fosforečnanu vápenatého se téměř neprojevil.²⁶

Citlivost látek vůči mazadlům se kvantifikuje hodnotou LSR (lubricant sensitivity ratio), která se získá dosazením do vztahu:

$$LSR = \frac{CS_u - CS_l}{CS_u},$$

kde CS_u – pevnost tablet bez mazadla,

CS_l – pevnost tablet s mazadlem.

Čím více se hodnota LSR blíží hodnotě 1, tím je citlivost látky k mazadlům větší a pevnost tablet nižší.²⁷

Výběru mazadla a ostatních pomocných látek je třeba při plánování výroby věnovat zvýšenou pozornost. Například u tablet obsahujících fosforečnan divápenatý, laktosu, léčivo hydrochlorothiazid a 8% Starch 1500 byl testován vliv přídavku stearanu hořečnatého. Stearan v tomto případě zhoršil sypanost plniva. Snížil tření mezi jednotlivými částicemi,

částice se "zhustily" a tím se zhoršil tok. Při použití kyseliny stearové jako mazadla (a ve stejné koncentraci) bylo dosaženo výrazně lepších tokových vlastností. Při zkoumání vlivu mazadla na ejekční sílu bylo zjištěno, že zvyšování koncentrace stearanu nad 0,5% má jen velmi malý efekt. Při nahrazení stearanu kyselinou stearovou (ve stejné koncentraci 1%) byly naměřeny nižší hodnoty ejekční síly. Dále byla věnována pozornost pevnosti tablet. Zde byly výrazně lepší hodnoty zjištěny u kyseliny stearové. Disoluce nebyla při použití kyseliny stearové ovlivněna, stearan prokázal jen velmi malé zpomalení. Při nahrazení Starch 1500 mikrokrytalickou celulosou, která rovněž podléhá plastické deformaci, byla prokázána její větší citlivost k přítomnosti stearanu hořečnatého.²⁸

3 CÍL PRÁCE

Cílem práce bylo zhodnotit pevnost a dobu rozpadu výlisků ze směsí dvou přímo lisovatelných suchých pojiv, a to přímo lisovatelného škrobu Starch 1500 a přímo lisovatelného laktitolu Lacty-Tabu v poměrech 1:1 a 3:1 v závislosti na lisovací síle, přídavku dvou koncentrací stearylfumarátu sodného a modelové účinné látky kyseliny acetylsalicylové.

4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

4.1 Použité suroviny

Starch 1500[®] - částečně předbobtnalý kukuřičný škrob

Colorcon, Velká Británie

č. šarže: IN 506757

sypaná hustota: 0,662 g/cm³, setřesná hustota: 0,834 g/cm³

Lacty[®]-Tab – přímo lisovatelný laktitol monohydrát

Purac biochem, Gorinchem, The Netherlands

č. šarže 0012C00001

sypaná hustota: 0,619 g/cm³, setřesná hustota: 0,738g/cm³

Kyselina acetylsalicylová

Schütz and co GmbH, Hamburg, SRN

č. šarže: 04101370

Vyhovuje požadavkům ČL 2002

Pruv[®] - stearylfumarát sodný

J. Rettenmaier & Söhne GmbH+Co, Rosenberg, SRN

č.šarže: 31000303

specifický povrch: 1.2133 m²/g

4.2 Použité přístroje a zařízení

Analytické váhy AND HR-120

Výrobce: A&D Company, Limited, Japan

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

Digitální váhy KERN 440-33N

Výrobce: GOTTL KERN & SOHN GmbH

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

Mísící krychle KB 15S

Výrobce: Fy Erweka, SRN

Krychle je vyrobena z nerez oceli, je umístěna na pohonné jednotce Erweka AR 401, objem krychle je 3,51 l, rychlost otáček je nastavitelná.

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

Výrobce: Zwick GmbH & Co, SRN

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

Schleunigerův přístroj pro měření pevnosti a rozměrů tablet Tablet Tester M8

Výrobce: K. Schleuniger and Co, Solothurn, Švýcarsko

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

Přístroj na stanovení doby rozpadu tablet a tobolek Erweka ZT 301

Výrobce: Fy Erweka, SRN

Zařízení na stanovení doby rozpadu tablet dle požadavků ČL 2005

4.3 Postup práce

Experimentální část diplomové práce se skládala z několika kroků. Prvním z nich byla příprava tabletovin, následovalo vlastní lisování tablet, které byly dále testovány.

4.3.1 Příprava tabletovin

Celkem bylo připraveno 12 tabletovin. První dvě obsahovaly Starch 1500 a laktitol v poměrech 1:1 a 3:1. Další 4 tabletoviny s mazadlem byly připraveny mísením Starch 1500 a laktitolu v poměrech 1:1 a 3:1 v mísící krychli při 17 ot./min po dobu 5 minut, poté byl přidán Pruv v koncentraci 0,5% a 1% a mísení pokračovalo dalších 5 minut.

Zbýlých 6 směsí obsahovalo léčivo, kyselinu acetylsalicylovou v koncentraci 50%. Také pro přípravu těchto tabletovin byla použita mísící krychle KB 15S. Po 5 minutách mísení Starch 1500 a laktitolu v poměrech 1:1 a 3:1 bylo přidáno léčivo a mísení pokračovalo dalších 5 minut, poté byl přidán Pruv v koncentraci 0,5% a 1% a mísení probíhalo dalších 5 minut za stejných podmínek, tj. 17 ot./min. 2 tabletoviny s léčivem byly připraveny bez přídavku mazadla.

Množství připravených tabletovin bylo 30 g.

4.3.2 Příprava tablet

Z jednotlivých tabletovin byly vylisovány na přístroji pro zkoušení pevnosti materiálu v tlaku a tahu tablety válcovitého tvaru bez faset o průměru 13 mm. Rychlost posunu horního lisovacího trnu byla 40 mm/min.

Postup lisování: Do matrice byl zasunut dolní lisovací trn, který byl následně zafixován pomocí zajišťovací části. Poté byla do matrice kvantitativně přenesena tabletovina, po jejím mírném sklepaní byl volně zasunut horní lisovací trn. Matrice byla poté umístěna mezi čelisti materiálového testovacího stroje a bylo zahájeno lisování. Po dosažení nastavené lisovací síly se lisování zastavilo, zapnul se zpětný chod a čelisti se od sebe oddálily. Matrice byla vyjmuta. Po vytažení zajišťovací části byla tlakem na horní lisovací trn tableta vysunuta z matrice.

Hmotnost jednotlivých tablet byla $0,5000 \text{ g} \pm 0,0010 \text{ g}$ a průměr výlisků byl 13,00 mm. Při přípravě tablet byly použity pro každou z tabletovin tři lisovací síly: 12, 16 a 20 kN. Výjimkou byly směsi s léčivem, pro které byla zvolena pouze jedna lisovací síla 20 kN. Z tabletovin bylo zhotoveno pro každou lisovací sílu vždy 16 tablet.

4.3.3 Měření destrukční síly, výpočet pevnosti tablet v tahu a hodnot LSR

Destrukční síla byla měřena nejdříve za 24 hodin po vylisování. Testováno bylo vždy deset tablet a to pomocí Schleunigerova přístroje. Nejprve byla změřena výška tablety, poté její průměr, po zaznamenání rozměrů byla tableta rozdrčena. Po rozdrčení tablety se přístroj automaticky zastavil a došlo k odečtení hodnoty destrukční síly v newtonech (N).

Zjištěné hodnoty byly dosazeny do vzorce pro výpočet pevnosti tablet v tahu²⁹ (1):

$$P = 2F / \pi dh \quad (1)$$

(**P** – pevnost tablet v tahu [MPa], **F** – destrukční síla [N], **d** – průměr tablety [mm], **h** – výška tablety [mm])

Pro porovnání vlivu mazadla (Pruv) na pevnost tablet ze směsí Starch 1500 a laktitolu byla použita hodnota LSR („lubricant sensitivity ratio“), která umožňuje kvantifikovat citlivost nosičové látky na přídavek mazadel. Tento údaj byl vypočítán z průměrných hodnot pevností tablet (2):

$$LSR = (CSu - CSI) / CSu \quad (2)$$

(**CSu** – pevnost tablet bez přídavku mazadla, **CSI** – pevnost tablet s mazadlem)

Čím více se tato hodnota blíží hodnotě 1, tím více je suché pojivo citlivé na přídavek mazadla z hlediska snížení pojivové kapacity.²⁷

Postup hodnocení

Pro jednotlivé směsi byly vyneseny závislosti průměrných pevností tablet v tahu na lisovací síle. Hodnocen byl vliv poměru složek tabletovin, lisovací síly, přídavku mazadla (Pruv) a léčiva (kyselina acetylsalicylová). Změkčující vliv mazadel byl kvantifikován pomocí hodnot LSR.

4.3.4 Měření doby rozpadu tablet

Doba rozpadu tablet byla zjišťována s odstupem alespoň 24 hodin od vylisování tablet, vždy u šesti kusů od každé směsi. K tomuto účelu bylo využito přístroje pro stanovení doby rozpadu tablet a postupu v souladu s metodou Českého lékopisu 2005.³ Hodnocení probíhalo v prostředí čištěné vody vytemperované na $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Po dosažení požadované teploty kapaliny se tablety vložily do trubiček košíčku. Pohyb košíčku byl zapnut zároveň se stopkami. V okamžiku, kdy na síťce košíčku nebyl patrný žádný zbytek, byla tableta považována za rozpadlou.

Postup hodnocení

Pro jednotlivé směsi byly vyneseny závislosti průměrných hodnot doby rozpadu tablet na lisovací síle. Hodnocen byl vliv poměru složek tabletovin, lisovací síly, přídatku léčivé látky (kyselina acetylsalicylová) a Pruvu jako mazadla.

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

5 TABULKY A GRAFY

VYSVĚTLIVKY K TABULKÁM A GRAFŮM

d	průměr tablety
h	výška tablety
F	destrukční síla
P	pevnost tablety v tahu
x	průměrná hodnota pevnosti tablet v tahu
IS	interval spolehlivosti pro průměr pevnosti (spolehlivost 95%)
s	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro pevnost
LSR	hodnota „lubricant sensitivity ratio“ značí citlivost pojiva na přídavek mazadla
s'	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro LSR
t	doba rozpadu tablet
T	průměrná hodnota doby rozpadu tablet
s _t	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro dobu rozpadu
IS _t	interval spolehlivosti pro průměr doby rozpadu (spolehlivost 95%)
LS	lisovací síla
tbl.	tableta
S	Starch 1500 [®] , pregelatinizovaný škrob
L	Lacty [®] - Tab, laktitol
P	Pruv [®] , stearyl fumarát sodný

STRUČNÝ PŘEHLED TABULEK

• pevnost tablet v tahu v závislosti na složení směsi a lisovací síle

Starch 1500 a laktitol	tabulky č. 1 -6
Starch 1500 a laktitol s Pruvem	tabulky č. 7 – 18
Starch 1500 a laktitol s kys. acetylsalicylovou	tabulky č. 19 – 20
Starch 1500 a laktitol s Pruvem a kys. acetylsalicylovou	tabulky č. 21 – 24

• základní statistické údaje pro pevnost tablet v tahu + hodnoty LSR

směsi Starch 1500 a laktitol bez kys. acetylsalicylové	tabulka č. 25
směsi Starch 1500 a laktitol s kys. acetylsalicylovou	tabulka č. 26

• doba rozpadu tablet v závislosti na složení směsi a lisovací síle

Starch 1500 a laktitol	tabulky č. 27 - 28
Starch 1500 a laktitol s Pruvem	tabulky č. 29 - 32
Starch 1500 a laktitol s kys. acetylsalicylovou	tabulka č. 33
Starch 1500 a laktitol s Pruvem a kys. acetylsalicylovou	tabulka č. 34

• základní statistické údaje pro dobu rozpadu tablet

směsi Starch 1500 a laktitol bez kys. acetylsalicylové	tabulka č. 35
směsi Starch 1500 a laktitol s kys. acetylsalicylovou	tabulka č. 36

Tab. č.1 Pevnost tablet v tahu
 Starch 1500 a laktitol v poměru 1:1
 lisovací síla 12 kN

Č.tbl.	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,10	3,20	31	0,4708
2	13,10	3,20	35	0,5315
3	13,10	3,19	33	0,5027
4	13,10	3,17	33	0,5059
5	13,10	3,14	36	0,5572
6	13,10	3,14	35	0,5417
7	13,10	3,20	37	0,5619
8	13,10	3,14	35	0,5417
9	13,10	3,16	36	0,5536
10	13,10	3,15	34	0,5245

Tab. č. 2 Pevnost tablet v tahu
 Starch 1500 a laktitol v poměru 1:1
 lisovací síla 16 kN

Č.tbl.	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,10	3,07	54	0,8548
2	13,10	3,04	56	0,8952
3	13,10	3,01	56	0,9041
4	13,10	3,04	54	0,8632
5	13,10	3,11	55	0,8594
6	13,10	3,08	52	0,8205
7	13,10	3,12	51	0,7944
8	13,10	3,03	59	0,9463
9	13,10	3,01	58	0,9364
10	13,10	2,99	51	0,8289

Tab. č. 3 **Pevnost tablet v tahu**

Starch 1500 a laktitol v poměru 1:1

lisovací síla 20 kN

Č.tbl.	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,10	2,98	78	1,2720
2	13,10	3,00	74	1,1987
3	13,10	3,01	78	1,2593
4	13,10	2,98	73	1,1905
5	13,10	2,99	83	1,3490
6	13,10	3,02	79	1,2712
7	13,10	2,98	75	1,2231
8	13,10	2,96	75	1,2313
9	13,10	2,94	79	1,3058
10	13,10	2,96	76	1,2478

Tab. č. 4 **Pevnost tablet v tahu**

Starch 1500 a laktitol v poměru 3:1

lisovací síla 12 kN

Č.tbl.	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,10	3,26	22	0,3280
2	13,10	3,24	23	0,3450
3	13,10	3,18	28	0,4279
4	13,10	3,21	29	0,4390
5	13,10	3,19	28	0,4266
6	13,10	3,17	29	0,4446
7	13,10	3,18	27	0,4126
8	13,10	3,19	28	0,4266
9	13,10	3,17	27	0,4139
10	13,10	3,18	28	0,4279

Tab. č. 5 **Pevnost tablet v tahu**
 Starch 1500 a laktitol v poměru 3:1
 lisovací síla 16 kN

Č.tbl.	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,10	3,09	43	0,6763
2	13,10	3,08	45	0,7100
3	13,10	3,04	49	0,7833
4	13,10	3,04	49	0,7833
5	13,10	3,05	47	0,7489
6	13,10	3,03	47	0,7538
7	13,10	3,08	45	0,7100
8	13,10	3,03	46	0,7378
9	13,10	3,04	49	0,7833
10	13,10	3,03	49	0,7859

Tab. č. 6 **Pevnost tablet v tahu**
 Starch 1500 a laktitol v poměru 3:1
 lisovací síla 20 kN

Č.tbl.	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,10	3,04	66	1,0551
2	13,10	3,03	66	1,0585
3	13,10	3,00	65	1,0529
4	13,10	2,97	67	1,0963
5	13,10	2,96	63	1,0343
6	13,10	2,97	62	1,0145
7	13,10	2,99	63	1,0239
8	13,10	3,01	62	1,0010
9	13,10	2,99	62	1,0077
10	13,10	2,95	64	1,0543

Tab. č. 7 Pevnost tablet v tahu

Starch 1500 a laktitol v poměru 1:1 s 0,5% Pruv
lisovací síla 12 kN

Č.tbl.	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,10	3,18	15	0,2292
2	13,10	3,15	14	0,2160
3	13,10	3,12	16	0,2492
4	13,10	3,12	15	0,2336
5	13,10	3,13	15	0,2329
6	13,10	3,13	14	0,2174
7	13,10	3,12	15	0,2336
8	13,10	3,12	15	0,2336
9	13,10	3,11	15	0,2344
10	13,10	3,11	15	0,2344

Tab. č. 8 Pevnost tablet v tahu

Starch 1500 a laktitol v poměru 1:1 s 0,5% Pruv
lisovací síla 16 kN

Č.tbl.	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,10	2,99	33	0,5364
2	13,10	2,96	35	0,5746
3	13,10	3,00	31	0,5022
4	13,10	2,99	36	0,5851
5	13,10	2,97	40	0,6545
6	13,10	2,98	37	0,6034
7	13,10	2,97	35	0,5727
8	13,10	2,95	34	0,5601
9	13,10	2,96	34	0,5582
10	13,10	2,98	37	0,6034

Tab. č. 9 Pevnost tablet v tahu

Starch 1500 a laktitol v poměru 1:1 s 0,5% Pruv
lisovací síla 20 kN

Č.tbl.	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,10	2,99	42	0,6826
2	13,10	2,99	44	0,7151
3	13,10	2,98	52	0,8480
4	13,10	2,94	47	0,7769
5	13,10	2,96	50	0,8209
6	13,10	2,94	51	0,8430
7	13,10	2,97	47	0,7690
8	13,10	2,96	48	0,7881
9	13,10	2,96	47	0,7716
10	13,10	2,95	47	0,7743

Tab. č. 10 Pevnost tablet v tahu

Starch 1500 a laktitol v poměru 3:1 s 0,5% Pruv
lisovací síla 12 kN

Č.tbl.	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,10	3,23	21	0,3160
2	13,10	3,24	21	0,3150
3	13,10	3,23	21	0,3160
4	13,10	3,19	23	0,3504
5	13,10	3,20	20	0,3037
6	13,10	3,20	23	0,3493
7	13,10	3,16	23	0,3537
8	13,10	3,20	22	0,3341
9	13,10	3,19	22	0,3352
10	13,10	3,21	22	0,3331

Tab. č. 11 **Pevnost tablet v tahu**

Starch 1500 a laktitol v poměru 3:1 s 0,5% Pruv
lisovací síla 16 kN

Č.tbl.	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,10	3,16	37	0,5690
2	13,10	3,12	32	0,4984
3	13,10	3,10	33	0,5173
4	13,10	3,09	33	0,5190
5	13,10	3,10	37	0,5800
6	13,10	3,13	36	0,5589
7	13,10	3,09	36	0,5662
8	13,10	3,08	35	0,5522
9	13,10	3,07	33	0,5224
10	13,10	3,07	32	0,5065

Tab. č. 12 **Pevnost tablet v tahu**

Starch 1500 a laktitol v poměru 3:1 s 0,5% Pruv
lisovací síla 20 kN

Č.tbl.	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,10	3,09	40	0,6291
2	13,10	3,08	39	0,6154
3	13,10	3,05	41	0,6533
4	13,10	3,05	41	0,6533
5	13,10	3,03	44	0,7057
6	13,10	3,02	44	0,7080
7	13,10	3,02	44	0,7080
8	13,10	3,03	43	0,6897
9	13,10	3,02	43	0,6919
10	13,10	3,03	43	0,6897

Tab. č. 13 **Pevnost tablet v tahu**

Starch 1500 a laktitol v poměru 1:1 s 1% Pruv
lisovací síla 12 kN

Č.tbl.	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,10	3,13	16	0,2484
2	13,10	3,12	19	0,2959
3	13,10	3,13	17	0,2639
4	13,10	3,12	17	0,2648
5	13,10	3,12	18	0,2804
6	13,10	3,12	18	0,2804
7	13,10	3,09	19	0,2988
8	13,10	3,12	19	0,2959
9	13,10	3,11	18	0,2813
10	13,10	3,10	20	0,3135

Tab. č. 14 **Pevnost tablet v tahu**

Starch 1500 a laktitol v poměru 1:1 s 1% Pruv
lisovací síla 16 kN

Č.tbl.	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,10	3,04	35	0,5595
2	13,10	3,03	34	0,5453
3	13,10	3,03	32	0,5132
4	13,10	3,03	36	0,5774
5	13,10	3,03	37	0,5934
6	13,10	2,99	36	0,5851
7	13,10	3,00	35	0,5670
8	13,10	2,99	37	0,6014
9	13,10	3,03	32	0,5132
10	13,10	3,00	35	0,5670

Tab. č. 15 Pevnost tablet v tahu

Starch 1500 a laktitol v poměru 1:1 s 1% Pruv
lisovací síla 20 kN

Č.tbl.	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,10	3,01	47	0,7588
2	13,10	2,98	45	0,7338
3	13,10	2,96	49	0,8045
4	13,10	2,98	46	0,7502
5	13,10	2,97	51	0,8345
6	13,10	2,96	49	0,8045
7	13,10	2,96	49	0,8045
8	13,10	2,94	47	0,7769
9	13,10	2,94	50	0,8265
10	13,10	2,95	47	0,7743

Tab. č. 16 Pevnost tablet v tahu

Starch 1500 a laktitol v poměru 3:1 s 1% Pruv
lisovací síla 12 kN

Č.tbl.	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,10	3,25	14	0,2093
2	13,10	3,24	15	0,2250
3	13,10	3,24	14	0,2100
4	13,10	3,22	14	0,2113
5	13,10	3,20	14	0,2126
6	13,10	3,21	13	0,1968
7	13,10	3,20	14	0,2126
8	13,10	3,21	13	0,1968
9	13,10	3,21	13	0,1968
10	13,10	3,20	13	0,1974

Tab. č. 17 **Pevnost tablet v tahu**

Starch 1500 a laktitol v poměru 3:1 s 1% Pruv
lisovací síla 16 kN

Č.tbl.	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,10	3,12	23	0,3582
2	13,10	3,15	21	0,3240
3	13,10	3,08	23	0,3629
4	13,10	3,09	22	0,3460
5	13,10	3,09	21	0,3303
6	13,10	3,09	21	0,3303
7	13,10	3,10	23	0,3606
8	13,10	3,07	21	0,3324
9	13,10	3,04	22	0,3517
10	13,10	3,06	22	0,3494

Tab. č. 18 **Pevnost tablet v tahu**

Starch 1500 a laktitol v poměru 3:1 s 1% Pruv
lisovací síla 20 kN

Č.tbl.	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,10	3,06	28	0,4447
2	13,10	3,03	28	0,4491
3	13,10	3,00	28	0,4536
4	13,10	2,99	29	0,4713
5	13,10	2,98	29	0,4729
6	13,10	2,98	28	0,4566
7	13,10	2,98	28	0,4566
8	13,10	2,98	30	0,4892
9	13,10	2,97	31	0,5072
10	13,10	2,97	30	0,4909

Tab. č. 19 **Pevnost tablet v tahu**

Starch 1500 a laktitol v poměru 1:1 s 50% kys. acetylsalicylové
lisovací síla 20 kN

Č.tbl.	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,10	2,97	40	0,6545
2	13,10	2,97	34	0,5563
3	13,10	2,93	39	0,6469
4	13,10	2,96	38	0,6239
5	13,10	2,96	40	0,6567
6	13,10	2,91	36	0,6012
7	13,10	2,91	33	0,5511
8	13,10	2,90	38	0,6368
9	13,10	2,89	39	0,6558
10	13,10	2,90	36	0,6033

Tab. č. 20 **Pevnost tablet v tahu**

Starch 1500 a laktitol v poměru 3:1 s 50% kys. acetylsalicylové
lisovací síla 20 kN

Č.tbl.	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,10	2,99	24	0,3901
2	13,10	2,99	23	0,3738
3	13,10	2,99	21	0,3413
4	13,10	2,99	19	0,3088
5	13,10	2,94	22	0,3637
6	13,10	2,95	24	0,3954
7	13,10	2,98	21	0,3425
8	13,10	2,95	25	0,4118
9	13,10	2,95	21	0,3459
10	13,10	2,93	20	0,3317

Tab. č. 21 **Pevnost tablet v tahu**

Starch 1500 a laktitol v poměru 1:1 s 50% kys. acetylsalicylové a 0,5% Pruv
lisovací síla 20 kN

Č.tbl.	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,10	2,91	31	0,5177
2	13,10	2,88	29	0,4893
3	13,10	2,91	31	0,5177
4	13,10	2,87	31	0,5249
5	13,10	2,90	27	0,4525
6	13,10	2,90	30	0,5027
7	13,10	2,87	31	0,5249
8	13,10	2,86	32	0,5437
9	13,10	2,86	31	0,5267
10	13,10	2,87	27	0,4572

Tab. č. 22 **Pevnost tablet v tahu**

Starch 1500 a laktitol v poměru 3:1 s 50% kys.acetylsalicylové a 0,5% Pruv
lisovací síla 20 kN

Č.tbl.	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,10	2,95	19	0,3130
2	13,10	2,93	20	0,3317
3	13,10	2,95	19	0,3130
4	13,10	2,95	20	0,3295
5	13,10	2,92	18	0,2996
6	13,10	2,94	22	0,3637
7	13,10	2,94	18	0,2975
8	13,10	2,92	18	0,2996
9	13,10	2,90	18	0,3016
10	13,10	2,90	21	0,3519

Tab. č. 23 **Pevnost tablet v tahu**

Starch 1500 a laktitol v poměru 1:1 s 50% kys. acetylsalicylové a 1% Pruv
lisovací síla 20 kN

Č.tbl.	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,10	2,93	22	0,3649
2	13,10	2,89	21	0,3531
3	13,10	2,91	23	0,3841
4	13,10	2,94	22	0,3637
5	13,10	2,88	23	0,3881
6	13,10	2,90	23	0,3854
7	13,10	2,89	30	0,5045
8	13,10	2,88	27	0,4556
9	13,10	2,88	27	0,4556
10	13,10	2,90	23	0,3854

Tab. č. 24 **Pevnost tablet v tahu**

Starch 1500 a laktitol v poměru 3:1 s 50% kys. acetylsalicylové a 1% Pruv
lisovací síla 20 kN

Č.tbl.	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	13,10	2,93	14	0,2322
2	13,10	2,91	13	0,2171
3	13,10	2,90	10	0,1676
4	13,10	2,91	12	0,2004
5	13,10	2,90	12	0,2011
6	13,10	2,89	13	0,2186
7	13,10	2,92	12	0,1997
8	13,10	2,89	13	0,2186
9	13,10	2,88	11	0,1856
10	13,10	2,89	11	0,1850

ZÁKLADNÍ STATISTICKÉ ÚDAJE PRO PEVNOST TABLET V TAHU

Tab. č. 25 **Směsi suchých pojiv bez léčiva**

Starch 1500 a laktitol v poměru 1:1 (I)

Starch 1500 a laktitol v poměru 3:1 (II)

Starch 1500 a laktitol v poměru 1:1 s 0,5% Pruv (III)

Starch 1500 a laktitol v poměru 3:1 s 0,5% Pruv (IV)

Starch 1500 a laktitol v poměru 1:1 s 1% Pruv (V)

Starch 1500 a laktitol v poměru 3:1 s 1% Pruv (VI)

směs	Lisovací síla [kN]	x [MPa]	s	IS	LSR	s'
I	12	0,5291	0,0287	0,0206		
	16	0,8703	0,0497	0,0356		
	20	1,2549	0,0482	0,0345		
II	12	0,4092	0,0397	0,0284		
	16	0,7473	0,0385	0,0275		
	20	1,0398	0,0291	0,0208		
III	12	0,2314	0,0094	0,0067	0,5627	0,0094
	16	0,5751	0,0413	0,0295	0,3392	0,0192
	20	0,7789	0,0519	0,0371	0,3793	0,0151
IV	12	0,3306	0,0173	0,0124	0,1921	0,0282
	16	0,5390	0,0293	0,0210	0,2787	0,0171
	20	0,6744	0,0340	0,0243	0,3514	0,0118
V	12	0,2823	0,0195	0,0139	0,4665	0,0148
	16	0,5622	0,0306	0,0219	0,3540	0,0161
	20	0,7868	0,0333	0,0238	0,3730	0,0113
VI	12	0,2069	0,0096	0,0068	0,4944	0,0172
	16	0,3446	0,0143	0,0102	0,5389	0,0096
	20	0,4692	0,0208	0,0149	0,5488	0,0075

Tab. č. 26 **Směsi suchých pojiv s léčivem**

Starch 1500 a laktitol v poměru 1:1 s 50% kys. acetylsalicylové (I)
 Starch 1500 a laktitol v poměru 3:1 s 50% kys. acetylsalicylové (II)
 Starch 1500 a laktitol v poměru 1:1 s 50% kys. acetylsalicylové a 0,5% Pruv(III)
 Starch 1500 a laktitol v poměru 3:1 s 50% kys. acetylsalicylové a 0,5% Pruv (IV)
 Starch 1500 a laktitol v poměru 1:1 s 50% kys. acetylsalicylové a 1% Pruv (V)
 Starch 1500 a laktitol v poměru 3:1 s 50% kys. acetylsalicylové a 1% Pruv (VI)

směs	Lisovací síla [kN]	x [MPa]	s	IS	LSR	s'
I	20	0,6186	0,0398	0,0285		
II	20	0,3605	0,0322	0,0230		
III	20	0,5057	0,0305	0,0218	0,1825	0,0228
IV	20	0,3201	0,0234	0,0167	0,1121	0,0324
V	20	0,4040	0,0500	0,0358	0,3469	0,0288
VI	20	0,2026	0,0195	0,0140	0,4380	0,0233

Tab. č. 27 **Doba rozpadu tablet**
Starch 1500 a laktitol v poměru 1:1

Č. tbl.	t [min]		
	LS 12 kN	LS 16 kN	LS 20 kN
1	4,07	5,40	6,83
2	4,13	5,55	6,95
3	4,17	5,63	7,17
4	3,25	4,80	6,60
5	3,38	4,98	6,70
6	3,52	5,50	7,03

Tab. č. 28 **Doba rozpadu tablet**
Starch 1500 a laktitol v poměru 3:1

Č. tbl.	t [min]		
	LS 12 kN	LS 16 kN	LS 20 kN
1	4,40	5,63	7,27
2	4,50	5,98	7,35
3	4,63	6,05	7,48
4	4,50	5,67	6,92
5	4,92	5,75	7,28
6	4,95	6,02	7,33

Tab. č. 29 **Doba rozpadu tablet**
Starch 1500 a laktitol v poměru 1:1 s 0,5% Pruv

Č. tbl.	t [min]		
	LS 12 kN	LS 16 kN	LS 20 kN
1	2,63	6,15	8,37
2	2,80	6,35	8,45
3	3,12	6,40	8,55
4	2,42	5,68	8,17
5	2,48	5,83	8,28
6	2,57	6,17	8,53

Tab. č. 30 **Doba rozpadu tablet**
Starch 1500 a laktitol v poměru 3:1 s 0,5% Pruv

Č. tbl.	t [min]		
	LS 12 kN	LS 16 kN	LS 20 kN
1	4,82	5,83	6,53
2	4,87	6,28	6,70
3	4,92	6,33	6,80
4	4,45	5,57	6,50
5	4,63	5,73	6,60
6	4,82	5,82	6,75

Tab. č. 31 **Doba rozpadu tablet**
Starch 1500 a laktitol v poměru 1:1 s 1% Pruv

Č. tbl.	t [min]		
	LS 12 kN	LS 16 kN	LS 20 kN
1	4,45	6,65	7,95
2	4,55	6,72	8,02
3	4,62	6,92	8,08
4	4,08	6,33	7,73
5	4,25	6,52	7,82
6	4,32	6,58	7,92

Tab. č. 32 **Doba rozpadu tablet**
Starch 1500 a laktitol v poměru 3:1 s 1% Pruv

Č. tbl.	t [min]		
	LS 12 kN	LS 16 kN	LS 20 kN
1	3,82	5,12	6,42
2	4,12	5,65	6,62
3	4,93	5,75	6,73
4	3,58	5,08	6,55
5	3,85	5,25	6,75
6	3,98	5,37	7,07

Tab. č. 33 Doba rozpadu tablet

Starch 1500 a laktitol v poměru 1:1 s 50% kys. acetylsalicylové (I)
Starch 1500 a laktitol v poměru 3:1 s 50% kys. acetylsalicylové (II)
lisovací síla 20 kN

Č. tbl.	t [min]	
	I	II
1	2,85	2,17
2	2,92	2,37
3	3,33	2,47
4	2,08	1,90
5	2,98	2,17
6	3,25	2,22

Tab. č. 34 Doba rozpadu tablet

Starch 1500 a laktitol v poměru 1:1 s 50% kys. acetylsalicylové a 0,5% Pruv (I)
Starch 1500 a laktitol v poměru 3:1 s 50% kys. acetylsalicylové a 0,5% Pruv (II)
Starch 1500 a laktitol v poměru 1:1 s 50% kys. acetylsalicylové a 1% Pruv (III)
Starch 1500 a laktitol v poměru 3:1 s 50% kys. acetylsalicylové a 1% Pruv (IV)
lisovací síla 20 KN

Č. tbl.	t [min]			
	I	II	III	IV
1	5,28	3,15	6,70	3,20
2	5,42	3,25	6,83	3,25
3	5,57	3,38	7,75	3,22
4	5,10	2,98	6,42	3,00
5	5,30	3,22	7,12	3,23
6	5,37	3,35	7,80	3,98

ZÁKLADNÍ STATISTICKÉ ÚDAJE PRO DOBU ROZPADU TABLET

Tab. č. 35 **Směsi suchých pojiv bez léčiva**

Starch 1500 a laktitol v poměru 1:1 (I)

Starch 1500 a laktitol v poměru 3:1 (II)

Starch 1500 a laktitol v poměru 1:1 s 0,5% Pruv (III)

Starch 1500 a laktitol v poměru 3:1 s 0,5% Pruv (IV)

Starch 1500 a laktitol v poměru 1:1 s 1% Pruv (V)

Starch 1500 a laktitol v poměru 3:1 s 1% Pruv (VI)

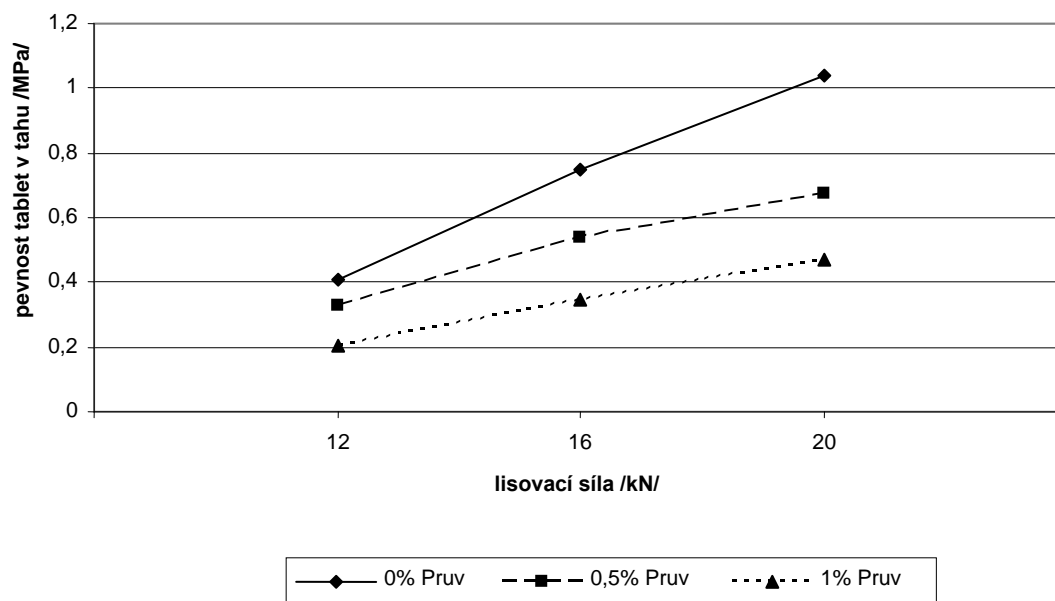
směs	Lisovací síla [kN]	T [min]	s _t	IS _t
I	12	3,75	0,41	0,43
	16	5,31	0,34	0,35
	20	6,88	0,21	0,22
II	12	4,65	0,23	0,24
	16	5,85	0,19	0,20
	20	7,27	0,19	0,20
III	12	3,47	0,15	0,15
	16	6,10	0,29	0,30
	20	6,66	0,06	0,07
IV	12	4,75	0,18	0,19
	16	5,93	0,31	0,32
	20	6,90	0,05	0,05
V	12	4,38	0,20	0,21
	16	6,62	0,20	0,21
	20	7,92	0,13	0,13
VI	12	4,05	0,47	0,49
	16	5,37	0,28	0,29
	20	6,69	0,22	0,23

Tab. č. 36 **Směsi suchých pojiv s léčivem**

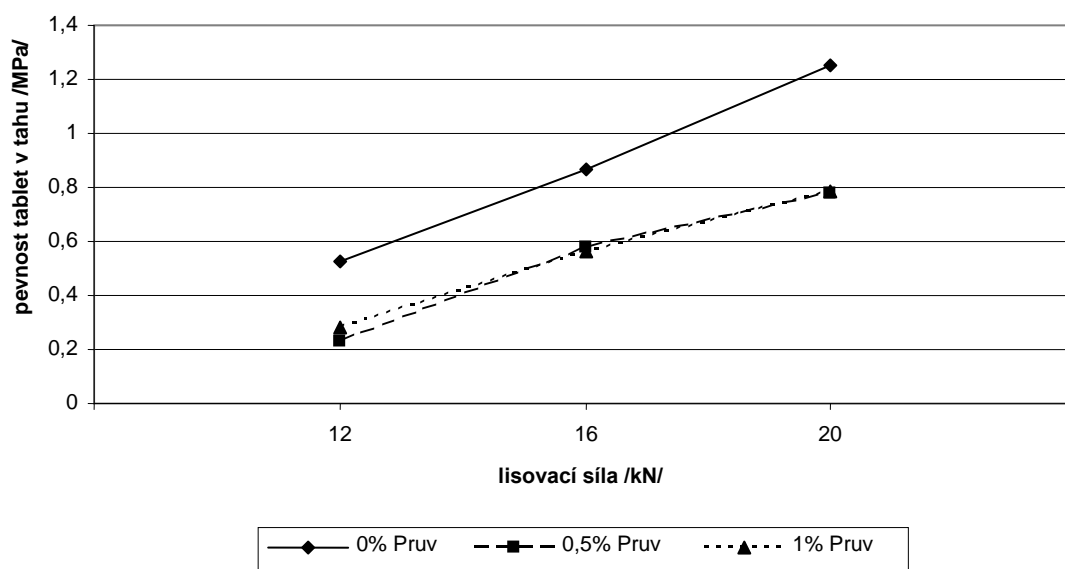
Starch 1500 a laktitol v poměru 1:1 s 50% kys. acetylsalicylové (I)
 Starch 1500 a laktitol v poměru 3:1 s 50% kys. acetylsalicylové (II)
 Starch 1500 a laktitol v poměru 1:1 s 50% kys. acetylsalicylové a 0,5% Pruv(III)
 Starch 1500 a laktitol v poměru 3:1 s 50% kys. acetylsalicylové a 0,5% Pruv (IV)
 Starch 1500 a laktitol v poměru 1:1 s 50% kys. acetylsalicylové a 1% Pruv (V)
 Starch 1500 a laktitol v poměru 3:1 s 50% kys. acetylsalicylové a 1% Pruv (VI)

směs	Lisovací síla [kN]	T [min]	s_t	IS_t
I	20	2,90	0,44	0,47
II	20	2,22	0,20	0,20
III	20	5,34	0,16	0,16
IV	20	3,22	0,14	0,15
V	20	7,10	0,57	0,59
VI	20	3,33	0,34	0,35

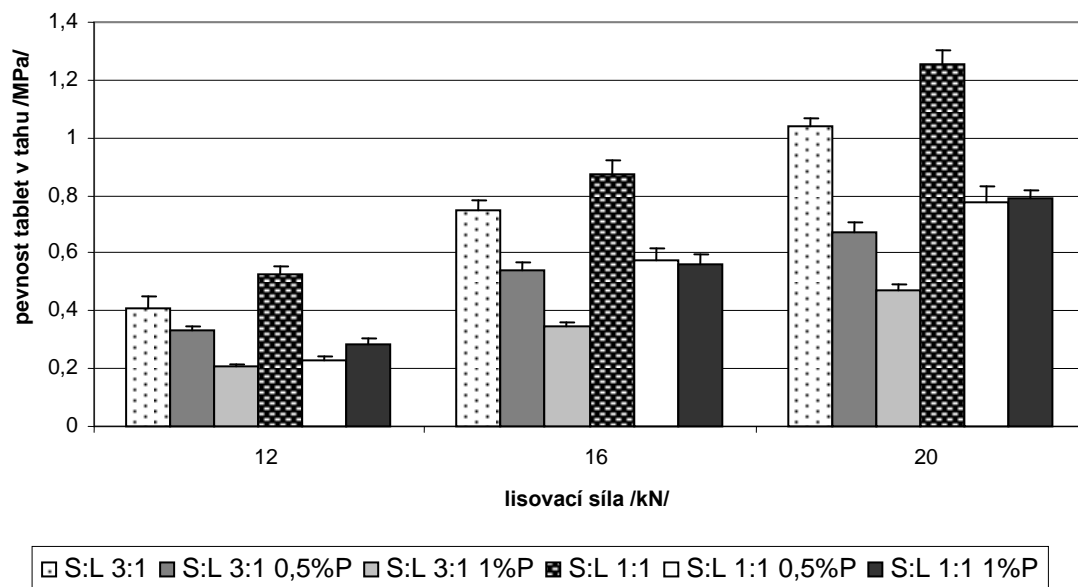
Graf č. 1 **Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle**
Starch 1500 a laktitol v poměru 3:1



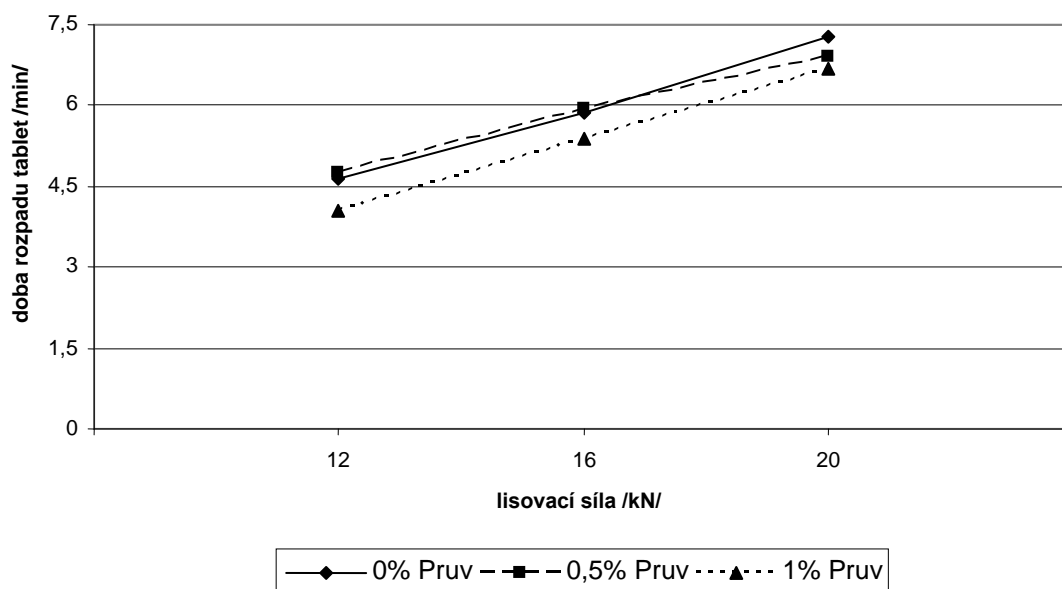
Graf č. 2 **Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle**
Starch 1500 a laktitol v poměru 1:1



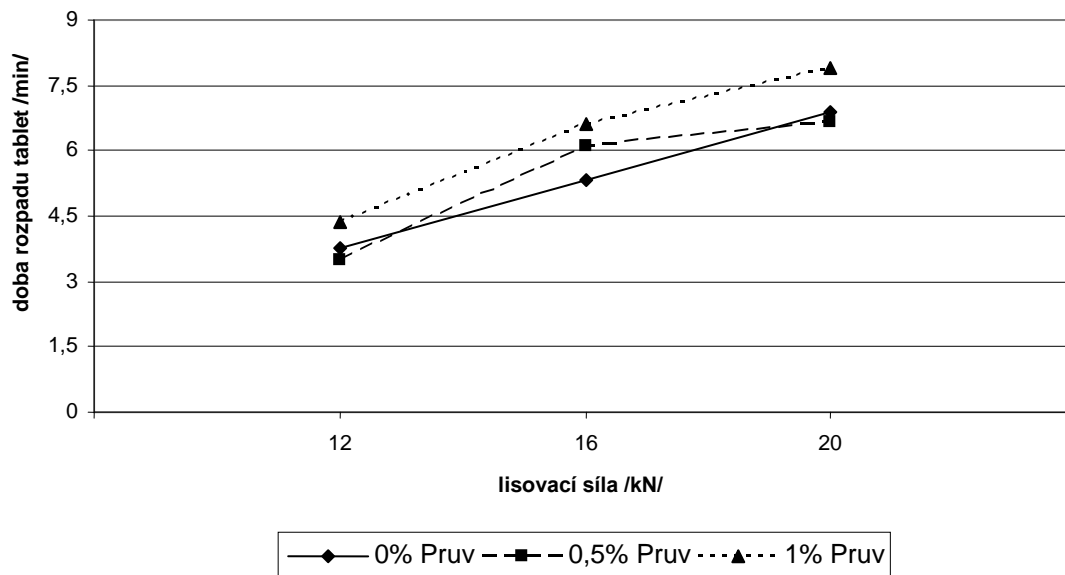
Graf č. 3 **Hodnoty pevností tablet v tahu ze směsí Starch 1500 a laktitol**



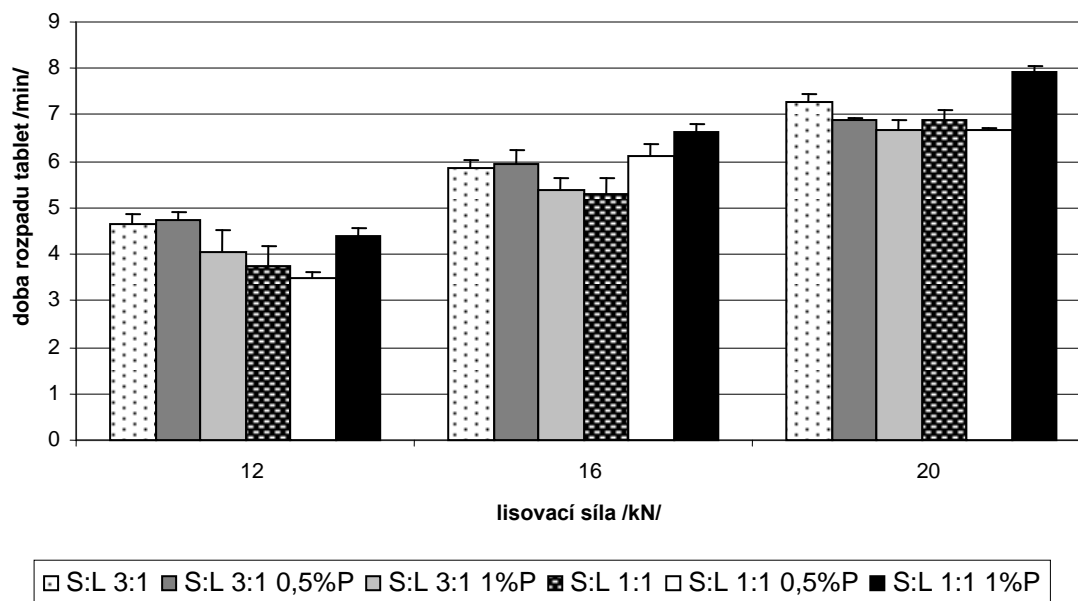
Graf č. 4 **Závislost doby rozpadu tablet na lisovací síle**
Starch 1500 a laktitol v poměru 3:1



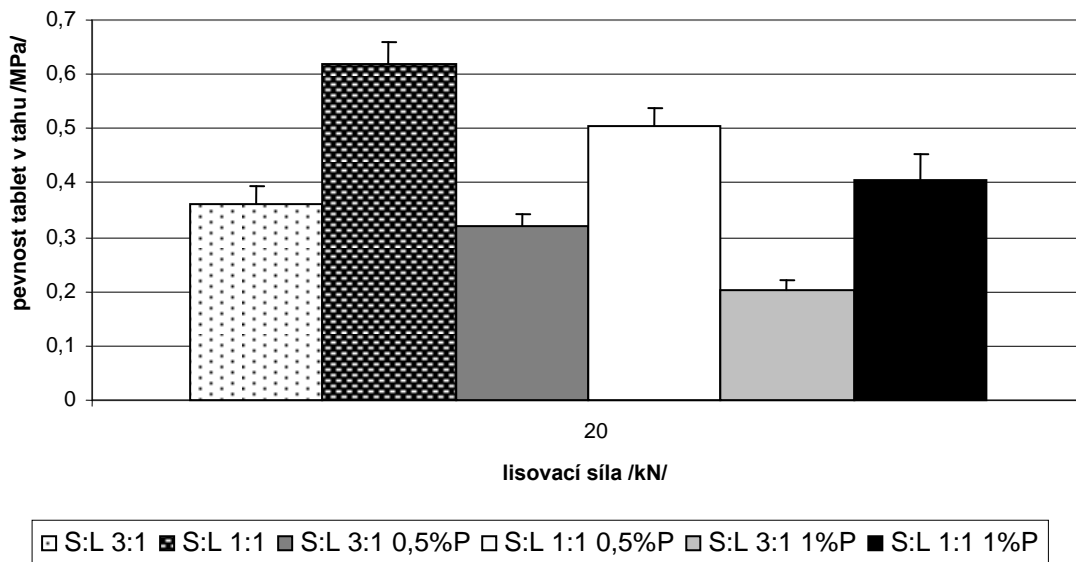
Graf č. 5 **Závislost doby rozpadu tablet na lisovací síle**
Starch 1500 a laktitol v poměru 1:1



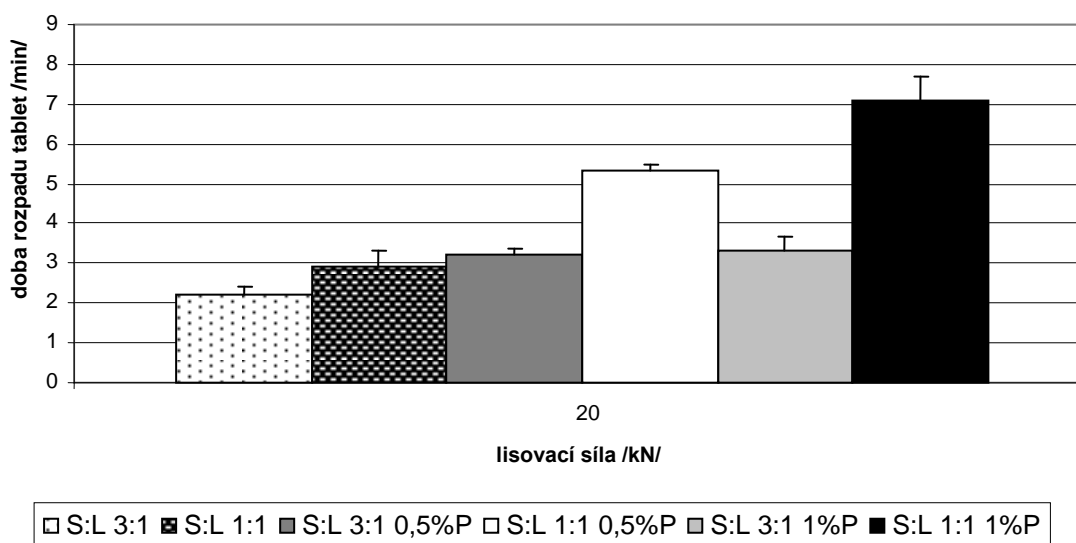
Graf č. 6 **Doby rozpadu tablet ze směsí Starch 1500 a laktitol**



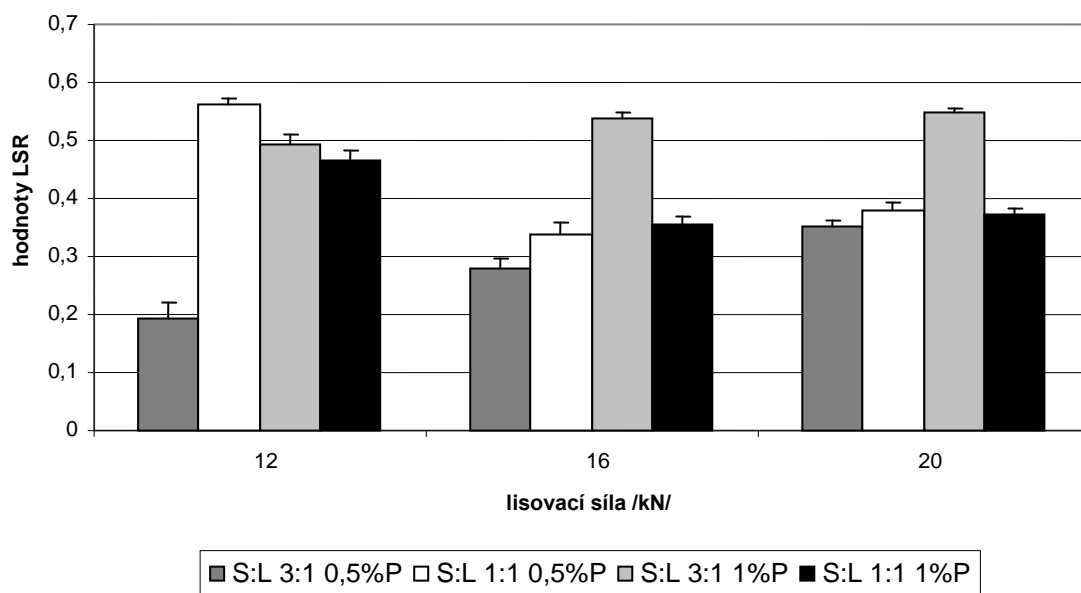
Graf č. 7 **Hodnoty pevností tablet v tahu**
Směsi Starch 1500 a laktitol s 50% kys. acetylsalicylové



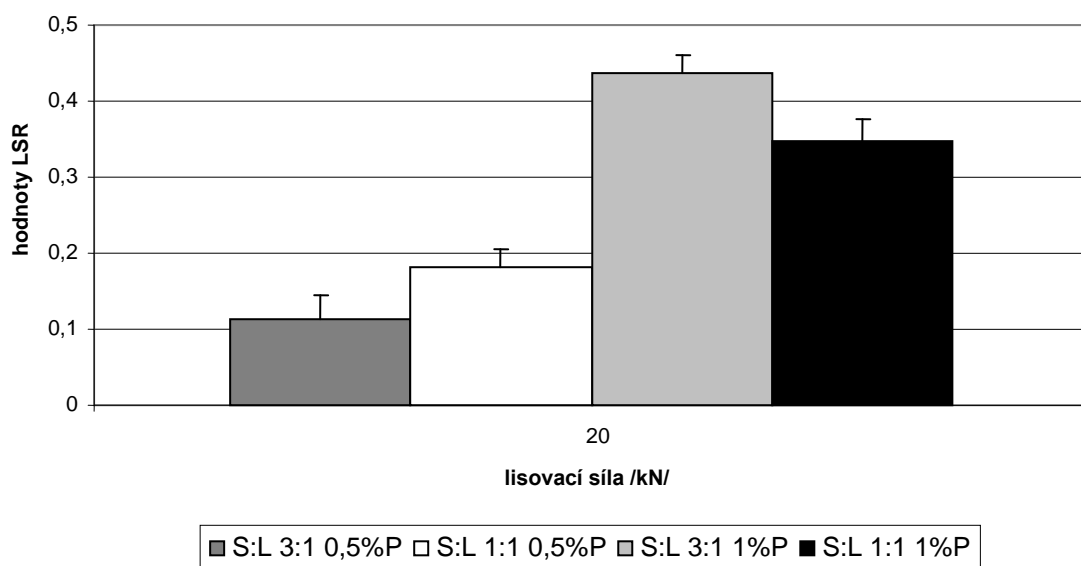
Graf č. 8 **Doby rozpadu tablet**
Směsi Starch 1500 a laktitol s 50% kys. acetylsalicylové



Graf č. 9 Hodnoty LSR směsí Starch 1500 a laktitol



Graf č. 10 Hodnoty LSR směsí Starch 1500 a laktitol s 50% kys. acetylsalicylové



6 DISKUZE

V práci byly studovány vlastnosti výlisků ze směsí dvou přímo lisovatelných látek odlišných tabletovacích vlastností a to přímo lisovatelného škrobu Starch 1500 a přímo lisovatelného laktitolu Lacty – Tabu v poměrném zastoupení 1:1 a 3:1. Z těchto dvou látek poskytuje laktitol pevnější tablety, navíc pevnost není ovlivněna přidavkem mazadel. Pevnost výlisků z laktitolu při lisovací síle 10 kN je cca 1 MPa, kdežto u Starch 1500 je ještě pro lisovací sílu 17 kN cca poloviční.^{20,30}

Pevnost a doba rozpadu výlisků z uvedených směsí byla sledována v závislosti na lisovací síle, přidavku dvou koncentrací stearylfumarátu sodného a modelové účinné látky kyseliny acetylsalicylové. Citlivost směsí na přidavek mazadla byla hodnocena pomocí hodnot LSR. Lisovací síly byly nastaveny tak, aby se pevnost co nejvíce pohybovala v optimálním rozmezí (0,56 – 1,11 MPa)²⁹, konkrétně se jednalo o 12, 16 a 20 kN. Tablety s léčivem se lisovaly jen lisovací silou 20 kN.

Výsledky práce jsou uvedeny v tabulkách č. 1- 36 a grafech č. 1 – 10.

V grafu č. 1 je uvedena závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle pro směsi Starch 1500 a laktitol v poměru 3:1 s různou koncentrací Pruvu. Závislosti jsou lineární, pevnost roste s lisovací silou a s rostoucí koncentrací Pruvu výrazně klesá. Obdobná závislost je na grafu č. 2, ale pro směs látek v poměru 1:1. Přidavek Pruvu opět výrazně snižuje pevnost, ale v tomto případě téměř stejně pro koncentraci Pruvu 0,5 a 1%. Obě uvedené závislosti shrnuje sloupcový graf č. 3, kde jsou uvedeny směsi vedle sebe. Z uvedeného je patrné, že nejpevnější tablety poskytují čisté směsi bez mazadla, nejvyšší pevnost mají výlisky ze směsi Starch 1500 a laktitol 1:1. Po přidavku mazadla toto neplatí pro lisovací sílu 12 kN, kdy výlisky ze směsi 1:1 s 0,5% Pruvu mají nižší pevnost než ze směsi 3:1.

Obrázek č. 4 je grafické znázornění závislosti doby rozpadu na lisovací síle pro směs Starch 1500 a laktitol v poměru 3:1 s různou koncentrací Pruvu. Nejkratší dobu rozpadu měly výlisky s 1% Pruvu, které byly také nejméně pevné. Pro koncentraci 0 a 0,5% Pruvu není mezi hodnotami dob rozpadu u lisovacích sil 12 a 16 kN statisticky významný rozdíl, u lisovací síly 20 kN je kratší doba rozpadu u směsi s 0,5% Pruvu. Obrázek č. 5 je stejná závislost pro směs látek v poměru 1:1. V tomto případě mají výlisky ze směsi s 1% Pruvu naopak nejdelší dobu rozpadu. Výsledek pro další dvě směsi je nejednoznačný, neboť u lisovacích sil 12 a 20 kN je doba rozpadu kratší u směsi s 0,5% Pruvu, u lisovací síly 16 kN je nejkratší pro směs s 0% Pruvu. V grafu č. 6 jsou doby rozpadu porovnány pro obě směsi. Teoreticky by se dalo předpokládat, že doby rozpadu budou delší vždy u směsi s vyšším

podílem Starch 1500, protože u této látky jde o pasivní rozpad přes bobtnání, kdežto laktitol se rozpadá aktivně rozpouštěním. Toto platí u lisovací síly 12 a 20 kN s výjimkou směsi s 1% Pruvu. U lisovací síly 16 kN je u směsi s menším podílem Starch 1500 doba rozpadu delší s výjimkou směsi bez Pruvu.

Na obrázku č. 7 jsou v sloupcovém grafu znázorněny hodnoty pevností pro směsi s kyselinou acetylsalicylovou. Vyšších hodnot pevnosti výlisků s kyselinou acetylsalicylovou dosahují směsi Starch 1500 a laktitol v poměru 1:1, přičemž pevnost klesá s rostoucí koncentrací Pruvu. Nejvyšší hodnota je tak u směsi bez Pruvu a tato se vejde ještě do optimálního rozmezí pevnosti tablet. U směsi v poměru 3:1 klesá také pevnost s rostoucí koncentrací Pruvu. Doba rozpadu výlisků je uvedena na sloupcovém grafu č. 8, je delší u výlisků ze směsi suchých pojiv v poměru 1:1 a roste s rostoucí koncentrací Pruvu a s hydrofobností mazadla. Tento fakt souvisí s vyšší pevností výlisků.

Grafy č. 9 a 10 znázorňují hodnoty LSR pro směsi bez a s léčivem. V grafu č. 9 jsou směsi bez léčiva a nejvyšší hodnota LSR byla u lisovacích sil 16 a 20 kN zaznamenána pro směs Starch 1500 a laktitol v poměru 3:1 s 1% Pruvu. Tento výsledek odpovídá teoretickému předpokladu, neboť škrob, jehož je ve směsi nadbytek je plasticky deformovatelný a tedy citlivý na přídavek mazadla. Pouze v případě lisovací síly 12 kN vyšla nejvyšší hodnota LSR pro směs 1:1 s 0,5% Pruvu. V případě hodnot LSR pro směsi s léčivem byla opět nejvyšší hodnota pro směs 3:1 s 1% Pruvu, tedy s nejvyšším podílem škrobu a mazadla.

7 ZÁVĚR

Tato práce zhodnotila vliv lisovací síly, přídavku dvou koncentrací mazadla stearylfumarátu sodného a modelové účinné látky kyseliny acetylsalicylové na pevnost a dobu rozpadu výlisků ze směsí Starch 1500 a laktitolu v poměru 3:1 a 1:1. Výsledky práce lze shrnout do následujících závěrů:

1. Pevnost tablet v tahu ze směsi Starch 1500 a laktitol v poměru 3:1 rostla s lisovací silou a klesala s rostoucí koncentrací Pruvu.
2. Pevnost tablet v tahu ze směsi Starch 1500 a laktitol v poměru 1:1 rostla s lisovací silou, Pruv opět snížil pevnost, ale nebyl statisticky významný rozdíl mezi koncentracemi 0,5 a 1%.
3. Nejvyšší pevnost měly výlisky ze směsi Starch 1500 a laktitol 1:1 bez mazadla.
4. Doba rozpadu výlisků rostla s lisovací silou. V případě směsi Starch 1500 a laktitol 3:1 byla nejkratší s 1% Pruvu, přičemž u směsi látek v poměru 1:1 byla pro tuto koncentraci Pruvu nejdelší.
5. Pevnost výlisků s kyselinou acetylsalicylovou byla nejvyšší u směsi Starch 1500 a laktitol v poměru 1:1 a klesala s rostoucí koncentrací Pruvu. Tablety z této směsi měly také nejdelší dobu rozpadu, která rostla s rostoucí koncentrací Pruvu.
6. Největší změkčení tablet bylo zaznamenáno u směsi Starch 1500 a laktitol v poměru 3:1 vlivem přídavku 1% Pruvu, a to u čisté směsi i směsi s léčivem. (Toto neplatilo pro lisovací sílu 12 kN, kdy největší změkčení bylo prokázáno u směsi suchých pojiv bez léčiva v poměru 1:1 s 0,5% Pruvu.)

8 LITERATURA

- ¹ Chalabala, M. et al.: Technologie léků, 2. Vyd., Galén, 2001, s. 238 – 250.
- ² Český lékopis 2005, 1. díl, Grada Publishing, a.s., Praha, 2005, s. 868 – 873.
- ³ Český lékopis 2005, 1. díl, Grada Publishing, a.s., Praha, 2005, s. 269 – 271.
- ⁴ Chalabala, M. et al.: Technologie léků, 2. Vyd., Galén, 2001, s. 221 – 225.
- ⁵ Chalabala, M. et al.: Technologie léků, 2. Vyd., Galén, 2001, s. 242.
- ⁶ Armstrong, N.A.: Selection of excipients for direct compression tablet formulations. *Pharm. Technol. Europ.*, 9(8), 1997, s. 24 – 30.
- ⁷ Gohel, M.C.: A review of co-processed directly compressible excipients. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, 8(1), 2005, s. 76 – 93.
- ⁸ Jivraj, M., Martini, L.G., Thomson, C.M.: An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *Pharm. Sci. Technol. Today*, 3, 2, 2000, s. 58 – 63.
- ⁹ Lieberman, H.A., Lachman, L., Schwartz, J.B.: *Pharmaceutical Dosage Forms. Tablets.* New York a Basel, Marcel Dekker, Vol. 1, 1989, s. 203 – 214.
- ¹⁰ Bolhuis, G.K., Chowhan, Z.T.: Materials for direct compaction. In: *Pharmaceutical powder compaction technology*, (Alderborn, G., Nyström, Ch.), New York a Basel a Hongkong, Marcel Dekker, 1996, s. 422 – 424.
- ¹¹ Bolhuis, G.K., Chowhan, Z.T.: Materials for direct compaction. In: *Pharmaceutical powder compaction technology*, (Alderborn, G., Nyström, Ch.), New York a Basel a Hongkong, Marcel Dekker, 1996, s. 424 – 428.
- ¹² Nachaegari, S.K., Bansal, A.K.: Coprocessed excipients for solid dosage forms. *Pharm. Tech.*, January, 2004, s. 52 – 64.
- ¹³ Bolhuis, G.K., Chowhan, Z.T.: Materials for direct compaction. In: *Pharmaceutical powder compaction technology*, (Alderborn, G., Nyström, Ch.), New York a Basel a Hongkong, Marcel Dekker, 1996, s. 440 – 447.
- ¹⁴ Starch 1500[®]. Firemní lit., Colorcon, Idstein, Germany, 1999.
- ¹⁵ Alebiowu, G., Itiola, O.A.: Compressional characteristics of native and pregelatinized forms of sorghum, plantain, and corn starches and the mechanical properties of their tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 28(6), 2002, s. 663 – 672.
- ¹⁶ Cunningham, Ch.R., Scattergood, L.K.: Use of Starch[®] 1500 to improve the uniformity of a low dose direct compression chlorpheniramine formulation. Poster, AAPS, Ind., Nov., 2000, s. 1- 5.

- ¹⁷ Te Wierik, G.H.P, Ramaker, J., Eissens, A.C., Bergsma, J., Arends-Scholte, W., Lerk, C.F.: High surface area starch products as filler-binder in direct compression tablets. *Pharmazie*, 51, 5, 1996, s. 311 – 315.
- ¹⁸ Kibbe, A.H.: Handbook of pharmaceutical excipients. Third Ed., American Pharmaceutical Assotiation Washington and Pharmaceutical Press London, 2000, s. 274 – 275.
- ¹⁹ Grenby, T.H., Phillips, A., Mistry, M.: Studies of the dental properties of lactitol compared with five other bulk sweeteners in vitro. *Caries Res*, 23, 1989, s. 315 – 319.
- ²⁰ Mužíková, J.: Studium lisovatelnosti přímo lisovatelné formy laktitolu. *Čes. slov. Farm.* 52, 5, 2003, s. 241 – 243.
- ²¹ Armstrong, N.A.: Direct-compression characteristics of granulated lactitol. *Pharm. Technol.*, April, 1998, s. 84 – 92.
- ²² Chalabala, M. et al.: Technologie léků, 2. Vyd., Galén, 2001, s. 148 – 149.
- ²³ Kottke, M.K., Rudnic, E.M.: Tablet dosage forms. In: Modern pharmaceuticals, (Banker, G.S., Rhodes, Ch.T.), Fourth Ed., Vol. 121, New York a Basel, Marcel Dekker, 2002, s. 302 – 303.
- ²⁴ Kibbe, A.H.: Handbook of pharmaceutical excipients. Third Ed., American Pharmaceutical Assotiation Washington and Pharmaceutical Press London, 2000, s. 505 – 507.
- ²⁵ Zuurman, K., Van der Voort Maarschalk, K., Bolhuis, G.K.: Effect of magnesium stearate on bonding and porosity expansion of tablets produced from materials with different consolidation properties. *Int. J. Pharm.*, 179, 1999, s. 107 – 115.
- ²⁶ 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 Technol.*, 15, 4, 2004, s. 477 – 493.
- ²⁷ Bos, C.E., Bolhuis, H., Van Doorne, Lerk, C.F.: Native starch in tablet formulations: properties on compaction. *Pharm. Weekbl., Sci. Ed.* 9, 1987, 274 – 282.
- ²⁸ Cunningham, Ch.R., Scattergood, L.K.: Optimizing lubricant usage in a direct compression hydrochlorothiazide formulation containing a plastically deforming excipient. Poster, AAPS, Ind., Nov., 2000, s. 1 – 9.
- ²⁹ Fell, J.T., Newton, J.M.: Determination of tablet strenght by diametral-compression test. *J. Pharm. Sci.*, 59, 5, 1970, s. 688 – 691.
- ³⁰ Mužíková, J., Moučková, E.: Studium vlastností tablet z přímo lisovatelného škrobu a jeho směsí s přímo lisovatelnou laktosou. *Čes. slov. Farm.*, 55, 5, 2006, s. 236 – 241.

9 SOUHRN

V práci byla studována pevnost a doba rozpadu přímo lisovaných tablet připravených ze směsí pregelatinizovaného škrobu Starch 1500 a přímo lisovatelného laktitolu LactyTabu v poměrech 1:1 a 3:1 v závislosti na lisovací síle (12, 16, 20kN), na koncentraci mazadla, stearylfumarátu sodného, Pruvu (0, 0,5 a 1%) a přídatku modelové účinné látky, kyseliny acetylsalicylové (50 %).

Pevnost tablet ze směsí Starch 1500 a laktitolu v poměrech 1:1 i 3:1 rostla s lisovací silou a klesala s rostoucí koncentrací Pruvu, u směsi v poměru 1:1 nebyl významný rozdíl v pevnostech výlisků s 0,5 a 1% mazadla. Nejpevnější tablety poskytla směs Starch 1500 a laktitolu 1:1 bez mazadla. Podobně pevnost výlisků s kyselinou acetylsalicylovou byla vyšší u směsi v poměru 1:1 a klesala s rostoucí koncentrací Pruvu. Doba rozpadu výlisků rostla s lisovací silou. Předpoklad delší doby rozpadu u směsi s vyšším podílem Starch 1500 se potvrdil u lisovací síly 12 a 20 kN s výjimkou směsi s 1% Pruvu. U tablet s kyselinou acetylsalicylovou byla doba rozpadu delší pro směs 1:1 a rostla se stoupající koncentrací mazadla. U směsi suchých pojiv bez léčiva v poměru 3:1 se doba rozpadu zkracovala s rostoucí koncentrací mazadla, pro lisovací síly 12 a 16 kN nebyly rozdíly pro směsi s 0 a 0,5% Pruvu významné. U směsi Starch 1500 a laktitolu v poměru 1:1 byly naopak pro koncentraci mazadla 1% naměřeny nejdelší doby rozpadu, výsledky pro směsi s 0 a 0,5% mazadla byly nejednoznačné. Výlisky s 0,5% Pruvu měly při lisovacích silách 12 a 20 kN kratší dobu rozpadu než bez přídatku mazadla, při lisovací síle 16 kN byly naopak nižší hodnoty naměřeny pro směs bez mazadla. Největší citlivost k mazadlům se projevila u směsi s nejvyšším podílem škrobu i mazadla, a to u směsi s léčivem i bez něj.

ABSTRACT

The work studied the mechanical strength and the disintegration time of tablets prepared by direct compression of mixtures of pregelatinized starch Starch 1500 and directly compressible lactitol LactyTab in proportion 1:1 and 3:1 according to the compression force (12, 16, 20kN), concentration of the lubricant, sodium stearyl fumarate, Pruv, (0, 0,5 and 1%) and addition of model active substance, acetylsalicylic acid (50%).

The tablet strength of the mixtures of Starch 1500 and lactitol in proportions 1:1 and 3:1 rose with the compression force and decreased with increasing concentration of Pruv, there was no significant difference between the strength of the compacts with 0,5 and 1% of the lubricant for the mixture in proportion 1:1. The blend of Starch 1500 and lactitol 1:1 without any lubricant gave the firmest tablets. Similarly, the mixture in proportion 1:1 with acetylsalicylic acid showed higher strength of the compacts which decreased with increasing concentration of Pruv. The disintegration time of the compacts rose with the compression force. The hypothesis of longer disintegration time of the tablets with bigger amount of Starch 1500 was confirmed at compression force 12 and 20kN with an exception to blends containing 1% of Pruv. The tablets including acetylsalicylic acid showed longer disintegration time for the mixture in proportion 1:1, the disintegration time rose with increasing concentration of the lubricant. The disintegration time of the mixtures of dry binders without active substance in proportion 3:1 reduced with increasing concentration of the lubricant, with no significant differences for blends containing 0 and 0,5% Pruv at compression forces 12 and 16kN. On the contrary, the longest disintegration times for mixtures of Starch 1500 and lactitol in proportion 1:1 were found for concentration of the lubricant 1%, the results for blends containing 0 and 0,5% of the lubricant were not definite. The compacts with 0,5% Pruv showed shorter disintegration time at compression forces 12 and 20kN than compacts without an added lubricant. On the contrary, at compression force 16kN, shorter disintegration times were found for the mixture without lubricant. The most marked negative impact of the lubricant was observed at the mixtures with the biggest share of the starch and the lubricant, it concerned the mixtures with active substance as well as the mixtures without it.