

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE



DIPLOMOVÁ PRÁCE

Studium tabletovin a tablet s kombinací mikrokrytalické celulosy a mannitolu pro tablety dispergovatelné v ústech.

A study of tableting materials and tablets with the combination of microcrystalline cellulose and mannitol for orally disintegrating tablets.

Hradec Králové 2019

Andrea Novotná

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

V Hradci Králové dne 3.5.2019

Andrea Novotná

„Mé poděkování patří PharmDr. Jitce Mužikové, Ph.D. za odborné vedení, ochotu a cenné rady, které mi v průběhu zpracování této diplomové práce věnovala. Děkuji také paní laborantce Lence Svobodové za pomoc při zpracování experimentální části.“

OBSAH

1	Abstrakt, abstract	6
2	Zadání	8
3	Úvod.....	9
4	Teoretická část	10
4.1	Tablety dispergovatelné v ústech	10
4.2	Přímé lisování.....	11
4.2.1	Suchá pojiva.....	13
4.2.1.1	Mikrokrystalická celulóza	14
4.2.1.2	Mannitol	17
4.2.2	Směsná suchá pojiva pro tablety dispergovatelné v ústech	18
4.2.2.1	Avicel [®] HFE.....	21
4.2.3	Mazadla.....	22
4.2.3.1	Stearan hořčnatý	22
4.2.3.2	Stearyl fumarát sodný	23
5	Experimentální část.....	24
5.1	Použité suroviny.....	24
5.2	Použité přístroje	25
5.3	Postup práce	27
5.3.1	Příprava tabletovin	27
5.3.2	Hodnocení tokových vlastností.....	29
5.3.2.1	Hodnocení sypnosti.....	29
5.3.2.2	Hodnocení sypné a setřesné hustoty	29
5.3.3	Lisování tablet a energetické hodnocení lisovacího procesu.....	30
5.3.4	Hodnocení pevnosti tablet v tahu a citlivosti na mazadla.....	31
5.3.5	Hodnocení doby rozpadu tablet	32
5.3.6	Statistické zpracování výsledků.....	32
6	Výsledky	33
6.1	Seznam zkratk použitých v tabulkách a grafech	33
6.2	Tabulky	35
6.2.1	Tokové vlastnosti.....	35
6.2.2	Energetický profil lisovacího procesu	39

6.2.3	Pevnost tablet v tahu a citlivost na mazadla	41
6.2.4	Doba rozpadu tablet	50
6.3	Grafy	53
7	Diskuze	61
7.1	Hodnocení tokových vlastností	61
7.2	Hodnocení energetického profilu lisovacího procesu	62
7.3	Hodnocení pevnosti tablet v tahu a citlivosti na mazadla	64
7.4	Hodnocení doby rozpadu tablet	64
8	Závěr	66
9	Literatura.....	67

1 ABSTRAKT, ABSTRACT

Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra:	Farmaceutická technologie
Student:	Andrea Novotná
Školitel:	PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.
Název diplomové práce:	Studium tabletovin a tablet s kombinací mikrokrytalické celulosy a mannitolu pro tablety dispergovatelné v ústech

V této práci je porovnáváno směsné suché pojivo Avicel[®] HFE-102 obsahující 90 % mikrokrytalické celulosy a 10 % mannitolu s fyzikální směsí odpovídajících složek, tj. mikrokrytalické celulosy (Avicel[®] PH-102) a mannitolu (Pearlitol[®] 100 SD) v poměru 9:1.

Hodnoceny jsou tokové vlastnosti, lisovatelnost, citlivost k mazadlům, pevnost tablet v tahu a doba rozpadu tablet. Lisovatelnost je hodnocena pomocí energetického profilu lisovacího procesu a citlivost k mazadlům pomocí hodnot LSR. Výsledky jsou rovněž porovnávány s mikrokrytalickou celulosou Avicel[®] PH-102.

Tokové vlastnosti směsného suchého pojiva Avicel[®] HFE-102 a fyzikální směsi byly srovnatelné. Avicel[®] HFE-102 vykazoval vyšší hodnoty energie plastické deformace, pevnosti v tahu tablet a výrazně nižší citlivost k mazadlům než fyzikální směs suchých pojiv. Tablety ze směsného suchého pojiva Avicel[®] HFE-102 vykazovaly krátkou dobu rozpadu vhodnou pro tablety dispergovatelné v ústech.

Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department: Pharmaceutical Technology

Student: Andrea Novotná

Consultant: PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.

Title of the Diploma Thesis: A study of tableting materials and tablets with the combination of microcrystalline cellulose and mannitol for orally disintegrating tablets

This thesis compares co-processed dry binder Avicel[®] HFE-102 containing 90 % microcrystalline cellulose and 10 % mannitol with a physical mixture of related dry binders, microcrystalline cellulose (Avicel[®] PH-102) and mannitol (Pearlitol[®] 100SD) in the ratio of 9:1.

Flow properties, compressibility, lubricant sensitivity, tensile strength and disintegration time of tablets are evaluated. Compressibility is evaluated by means of the energy profile of compression process, and lubricant sensitivity by means of the lubricant sensitivity ratio. The results are also compared with the microcrystalline cellulose for direct compression Avicel[®] PH-102 alone.

The flow properties of the co-processed dry binder Avicel[®] HFE-102 alone and the physical mixture were comparable. Avicel[®] HFE-102 showed higher values of the energy of plastic deformation, tensile strength of tablets, and a markedly lower lubricant sensitivity than the physical mixture of dry binders. Tablets with the co-processed excipient Avicel[®] HFE-102 showed short disintegration time, which is suitable for orally dispersible tablets.

2 ZADÁNÍ

Cílem práce bylo porovnat využití kombinace mikrokrystalické celulosy a mannitolu ve směsném suchém pojivu a fyzikální směsi suchých pojiv pro tablety dispergovatelné v ústech. Použité směsné suché pojivo bylo Avicel[®] HFE-102, které obsahuje 90 % mikrokrystalické celulosy a 10 % mannitolu. Tato látka byla porovnáována s fyzikální směsí odpovídajících složek ve stejném poměru, v níž byl použit jako mannitol Pearlitol[®] 100 SD a mikrokrystalická celulóza Avicel[®] PH-102. Pro srovnání byl testován i samotný Avicel[®] PH-102. Suchá pojiva byla kombinována s 1 % mazadel stearanem hořečnatým a stearyl fumarátem sodným, dále také s modelovým léčivem kyselinou askorbovou v koncentraci 25 %. U tabletovin byly testovány tokové vlastnosti a lisovatelnost pomocí energetického profilu lisovacího procesu. U tablet byla hodnocena pevnost v tahu, citlivost na mazadla a doba rozpadu.

3 ÚVOD

Pevné lékové formy patří mezi nejčastěji používané lékové formy především z důvodu snadné aplikace, přesného dávkování a dobré compliance pacienta. Nejoblíbenějšími a nejčastějšími pevnými lékovými formami jsou perorální tablety. Přestože je tato léková forma tolik oblíbená a rozšířená, může představovat pro některé pacienty problém. Jedná se o pacienty s dysfagií, třesem rukou, dále pacienty geriatrické a pediatrické. Řešení pro tyto pacienty přinášejí tablety dispergovatelné v ústech¹.

Tablety dispergovatelné v ústech neboli orodispergovatelné tablety (ODT) jsou tablety, které se rozpadnou nebo rozpustí v prostředí dutiny ústní bez potřeby vody. Znamená to tedy, že se dispergují ve slinách ještě před samotným spolknutím tablety².

Jedním ze způsobů výroby orodispergovatelných tablet je přímé lisování. Nejdůležitější pomocné látky pro přímé lisování jsou suchá pojiva a dále také směsná suchá pojiva. Směsná suchá pojiva s obsahem mannitolu se používají často v orodispergovatelných tabletách. Příkladem takové látky je Avicel[®] HFE-102, který vzniká spoluzpracováním mikrokrystalické celulosy (90 %) a mannitolu (10 %).

V této diplomové práci je tato látka studována a porovnávána s fyzikální směsí odpovídajících složek mikrokrystalické celulosy (Avicel[®] PH-102) a mannitolu (Pearlitol[®] 100 SD) v poměru 9:1.

4 TEORETICKÁ ČÁST

4.1 TABLETY DISPERGOVATELNÉ V ÚSTECH

Tablety dispergovatelné v ústech (ODT) jsou tablety, které se rychle rozpadnou nebo rozpustí ve slinách v dutině ústní bez nutnosti zapití vodou². Ještě přesnější je definice, která uvádí, že tableta, která patří mezi dispergovatelné (orodispergovatelné) je ta, která se rozpustí nebo rozpadne v ústní dutině bez potřeby vody nebo žvýkání¹. Český lékopis 2017 definuje tablety dispergovatelné v ústech jako neobalené tablety, které se po vložení do úst rychle dispergují ještě před jejich spolknutím³. Tablety dispergovatelné v ústech jsou dvojího typu. Buď se jedná o tablety, které jsou navrženy tak, aby se rozpustily ve slinách během pár sekund, pak se jedná o tzv. pravé rychle rozpustné tablety. Druhým typem jsou tablety obsahující pomocné látky zrychlující rychlost rozpadu v ústní dutině, a ty se označují jako rychle se rozpadající tablety. U těchto tablet může úplný rozpad trvat až jednu minutu².

Perorální podání pevných lékových forem je zlatým standardem ve farmaceutickém průmyslu. Tablety dispergovatelné v ústech oproti konvenčním tabletám poskytují možnost podání pacientům bez přítomnosti vody či jiné tekutiny. Tyto tablety byly především navrženy pro pacienty geriatrické, pediatrické a pacienty, kteří jsou upoutáni na lůžko a nespolupracující pacienty, dále pro pacienty, kteří cestují a nemusí mít přístup k vodě. Velkým přínosem je tato léková forma i pro pacienty s dysfagií. Běžným jevem u pacientů je právě problém s polykáním tablet, který často vede ke špatné compliance¹.

Mezi hlavní výhody orodispergovatelných tablet patří snadné podávání pacientům a pohodlné a přesné dávkování v porovnání s kapalinami. Další výhodou ODT je rychlé rozpuštění léčiva a rychlá absorpce některých léčiv, která může vyvolat rychlý nástup účinku léčiva. U orodispergovatelných tablet může docházet k tzv. pregastrické absorpci (vstřebání z úst, hltanu, jícnu), která může vést ke zlepšení biologické dostupnosti a v důsledku snížení dávky ke zlepšení klinického účinku prostřednictvím snížení nežádoucích účinků¹.

Nevýhodou orodispergovatelných tablet je nedostatečná mechanická pevnost, proto je vyžadována pečlivá manipulace. Tablety také mohou zanechat nepříjemný pocit v ústech nebo povlak, pokud nejsou formulovány správně. Jisté aplikační omezení může

nastat u pacientů, kteří užívají anticholinergní léčiva, nebo u pacientů s nedostatečnou tvorbou slin (Sjögrenův syndrom)^{2,4}.

Technologie výroby tablet dispergovatelných v ústech^{1,2,5,6}

- Přímé lisování
- Lyofilizace
- Modelování tablet
- Vytlačování hmoty
- Technologie „cukrové vaty“

4.2 PŘÍMÉ LISOVÁNÍ

Přímé lisování patří mezi nejjednodušší a nejefektivnější výrobu tablet. Přímé lisování je tabletování směsi látek bez předchozí granulace nebo agregačního procesu. Tabletovina pro přímé lisování obsahuje aktivní farmaceutickou látku smísenou s jednou nebo více pomocnými látkami. ODT obsahují suchá pojiva, rozvolňovadla a mazadla^{2,7}.

Suchá pojiva jsou primárně na bázi cukrů a vyznačují se vysokou rozpustností ve vodě a sladkou chutí, tedy splňují požadavek maskování chuti a vyvolávají příjemný pocit v ústech. Mezi tyto látky patří například mannitol, dextrosa, fruktosa, isomalt, laktitol, maltitol, sorbitol, polydextrosa a xylitol².

Superrozvolňovadla jsou látky, které usnadňují rozpad tablety na menší částice po kontaktu s kapalinou a podporují rychlejší uvolnění léčivé látky. Superrozvolňovadla se používají obvykle v nízké koncentraci přibližně mezi 1-10 % vzhledem k celkové hmotnosti. Příkladem jsou kroskarmelosa, krosповidon a sodná sůl karboxymethylškrobu¹⁰.

Lisování tabletoviny probíhá v několika fázích⁹:

- Přeuspořádání částic – částice se pohybují uvnitř matrice, aby obsadily prázdné prostory mezi jednotlivými částicemi.
- Zhutnění – dochází ke změně prostorového uspořádání, vyplnění interpartikulárních prostor, ale ještě nevzniká pevný výlisek.

- Deformace – částice už se nemohou dále přeuspořádat a materiál se deformuje elasticky. Pokud je překročena mez pružnosti (elasticity) materiálu, materiál se deformuje buď plasticky nebo destruktivně (fragmentace nebo křehké zlomeniny). Může nastat jakýkoli mechanismus, který závisí na vlastnostech materiálu, rychlosti zhutnění, lisovací síle a velikosti částic. Plastická deformace napomáhá vzniku nových vazeb, protože zvyšuje kontaktní plochu mezi částicemi a fragmentace vytváří novější povrchy, které také podpoří vznik silné vazby.
- Relaxace – působení kompresní síly je ukončeno (při vytahování lisovacího trnu z matrice) a u výlisku nastává fáze relaxace; pokud však elastické síly překročí pevnost tablety, dochází k selhání celistvosti tablety.

Velkou výhodou přímého lisování jsou nižší výrobní náklady, snadná automatizace, nižší spotřeba energie. Mezi další výhody patří vyšší stabilita aktivních látek, které jsou citlivé na teplo a vlhkost. Vzhledem k nepřítomnosti vody v tabletovině, je pravděpodobnost mikrobiálního růstu u přímo lisovaných tablet minimální. Tablety připravené přímým lisováním vykazují rychlejší rozpad, protože se rozpadají rovnou na částice místo granulí^{6,8,9,11}.

Proces přímého lisování má také řadu omezení. Tablety obsahující vysokou dávku účinné látky, která má špatnou lisovatelnost, špatné tokové vlastnosti a / nebo nízkou sypanou hustotu, nelze připravit přímým lisováním, protože suchá pojiva mají omezený diluční potenciál a velikost a hmotnost tablety jsou také omezené. Přímá komprese je navíc náchylnější k segregaci kvůli rozdílu hustoty aktivní účinné látky a pomocných látek. K segregaci může docházet i vlivem statického náboje, který může vznikat při míchání látek v suchém stavu. Vlivem segregace se mohou objevit rozdíly v obsahové a hmotnostní stejnoměrnosti tablet. Další nevýhodou přímé komprese je vysoká cena řady suchých pojiv (např. mannitol a „coprocesované“ produkty ve srovnání s pojivem a plnivými používanými při vlhké granulaci). Přidaná cena přímo lisovatelných pomocných látek je však vyvážena úsporami dosaženými eliminací jednotlivých operací jako je vlhká granulace a sušení^{8,11}.

4.2.1 Suchá pojiva

Suchá pojiva jsou pomocné látky, které se používají pro přímé lisování tablet bez předchozí granulace. Tyto látky zastávají funkci plniva i pojiva. Suchá pojiva pro přímé lisování vyžadují určité vlastnosti. Prvním požadavkem jsou dobré tokové vlastnosti, které zajišťují, že se prášková směs sype pravidelně, rychle a dochází tak k rovnoměrnému plnění tabletoviny do matrice. Dalším požadavkem je vysoká lisovatelnost, aby bylo zajištěno, že vylisovaná hmota zůstane spojena po skončení působení lisovacího tlaku. Suchá pojiva by měla mít ekvivalentní velikost částic s účinnými složkami přítomnými ve formulaci, která je nezbytná pro jednotné smíchání s aktivní účinnou látkou a pro zabránění segregace částic. Vyžadována je také nízká citlivost k mazadlům. Důležitá je i dobrá stabilita, což znamená schopnost látky zůstat nezměněna chemicky a fyzikálně a zůstat aktivní i účinná při delším skladování. Suchá pojiva musí mít vysoký diluční potenciál, který je definovaný jako množství účinné látky, které lze stlačit do tablet. Dále je vyžadována inertnost, tzn., že suchá pojiva by neměla zrychlovat chemickou a fyzikální degradaci účinné látky ani ostatních pomocných látek během lisování a skladování. Mezi poslední požadované vlastnosti patří kompatibilita se všemi látkami ve směsi a neovlivnění biologické dostupnosti léčivých látek^{8,11,12}.

Žádné suché pojivo však nespĺňuje všechny požadavky, proto se obvykle používá kombinace dvou suchých pojiv pro dosažení optimálních vlastností směsi pro tabletování⁸.

Suchá pojiva mohou být připravena různými způsoby. Přehled jednotlivých metod je uveden v tabulce č.1.

Tabulka 1.: Přehled metod pro přípravu přímo lisovatelných pomocných látek¹¹

Metoda	Výhody a nevýhody	Příklady
Chemická modifikace	Poměrně drahé, časově náročné	Ethylcelulosa, hydroxypropyl methylcelulosa, cyklodextrin získaný ze škrobu, laktitol

Pokračování tabulky č. 1

Metoda	Výhody a nevýhody	Příklady
Fyzikální modifikace	Relativně jednoduché a ekonomické	Sorbitol, dextráty
Mletí a/ nebo sítování	Lisovatelnost se může změnit, pokud se změni vlastnosti částic jako např. plocha povrchu částic	α -laktosa monohydrát
Krystalizace	Poskytuje sypanost, ale nemusí přinést vazebné vlastnosti, vyžaduje přísnou kontrolu polymorfních konverzí a podmínek zpracování	β -laktosa, Dipac
Sprejové sušení	Sférický tvar a úzká distribuce částic poskytuje sprejově sušeným látkám dobré tokové vlastnosti, ale špatnou reprodukovatelnost	Sprejově sušená laktosa, Avicel PH, Emdex
Granulace/ Aglomerace	Přeměna malých, kompaktních, špatně sypaných prachů na dobře sypané a přímo lisovatelné látky	Granulovaný laktitol
Dehydratace	Zvýšené vazebné vlastnosti	Bezvodá α -laktosa

4.2.1.1 Mikrokrystalická celulosa

Celulosa je β -(1-4) vázaný polymer glukosy, který je složen ze střídajících se mikrokrystalických a amorfních oblastí. Mikrokrystalické oblasti jsou hustší, těsněji uspořádané a pravidelné, zatímco amorfni oblasti jsou méně husté a neuspořádané. Mikrokrystalická celulosa (MCC) se připravuje kyselou hydrolyzou dřevní buničiny. Při

kyselá hydrolyze jsou přednostně napadány méně husté amorfni oblasti a zůstávají především mikrokrytalické oblasti. Po čištění filtrací a sprejovým sušením se získají suché, porézní mikrokrytaly^{7,8}.

Mikrokrytalická celulosa se vyskytuje ve formě bílého nebo téměř bílého jemného nebo zrnitého, slabě hygroskopického prášku bez zápachu a bez chuti. Nejznámější MCC je Avicel[®], který existuje v několika různých typech (např. Avicel[®] PH 101, Avicel[®] PH 102 – viz tab. č. 2). Každý z nich má rozdílné vlastnosti z hlediska velikosti částic, obsahu vlhkosti a sypné a setřesné hustoty. V přímém lisování se používají z důvodu lepší sypnosti Avicely s větší průměrnou velikostí částic, tedy 102, 113, 112, 200 a 302^{8,14,15}.

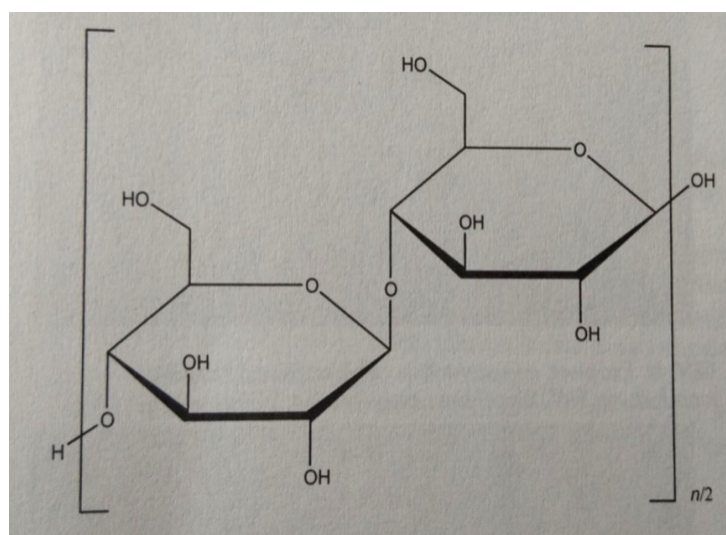
Tabulka 2.: Typy Avicelu[®] PH⁷

Avicel [®] PH	101	102	103	113	112	200	301	302	105
Průměrná velikost částic (μm)	50	90	50	50	90	180	50	90	20
Setřesná hustota (g/cm³)	0,45	0,45	0,45	0,44	0,48	0,42	0,59	0,60	0,46
Vlhkost (%)	≥ 5,0	≥ 5,0	≥ 3,0	≥ 2,0	≥ 1,5	≥ 5,0	≥ 5,0	≥ 5,0	≥ 5,0

Mikrokrytalická celulosa má při výrobě tablet několik využití. Je to suché pojivo s výbornou lisovatelností při nízkých tlacích. MCC se při lisování deformuje plasticky a vytváří vodíkové vazby, které mají vliv na schopnost zhušťování a vytváření pevných výlisků^{8,14}.

MCC (obr. 1) má vysokou pórovitost, cca 90–95 % vnitřního povrchu, která podporuje smáčení a rozpad tablet mikrokrytalické celulosy a proto se tablety mikrokrytalické celulosy připravené přímým lisováním a bez dalších excipientů při vložení do vodných médií samovolně rozpadají. Z těchto důvodů se MCC používá i jako rozvolňovadlo v koncentraci 5-15 %. Mechanismus rozvolňovadla je dán penetračním efektem – dochází k nasáknutí kapaliny, přerušování vazeb mezi částicemi a rozpadu tablety^{7,9,13,16}.

Během přímého lisování se mikrokrystalická celulóza plasticky deformuje, a proto se zvětšuje plocha pro vytváření nových vazeb mezi částicemi. Plasticita je hlavní příčinou výjimečných vazebných vlastností mikrokrystalické celulózy. Nicméně ve srovnání s křehkými pomocnými látkami, je mikrokrystalická celulóza citlivější na přídavek mazadel. Lubrikované částice mikrokrystalické celulózy se pod tlakem deformují a nevznikají nové povrchy. Přítomnost velkého množství hydrofobního mazadla, např. stearanu hořečnatého, dlouhý čas míchání směsi a vysoká rychlost míchání vedou k měkčím tabletám. Přidáním koloidního oxidu křemičitého ke směsi mikrokrystalické celulózy s mazadlem se může zabránit mazadlům obsadit povrch mikrokrystalické celulózy a minimalizovat negativní vliv mazadel na pevnost tablety¹³.



Obr. 1.: Struktura MCC¹⁶

Mezi hlavní výhody mikrokrystalické celulózy patří chemická inertnost, kompatibilita s většinou léčivých látek a vysoký diluční potenciál. Nevýhodou jsou špatné tokové vlastnosti, které ale mohou být vyřešeny kombinací mikrokrystalické celulózy se suchým pojivem, které vykazuje dobré tokové vlastnosti (např. sprejově sušená laktosa). Mikrokrystalická celulóza s obsahem vysoké vlhkosti (>7 %) může způsobit víčkování tablet⁹.

4.2.1.2 Mannitol

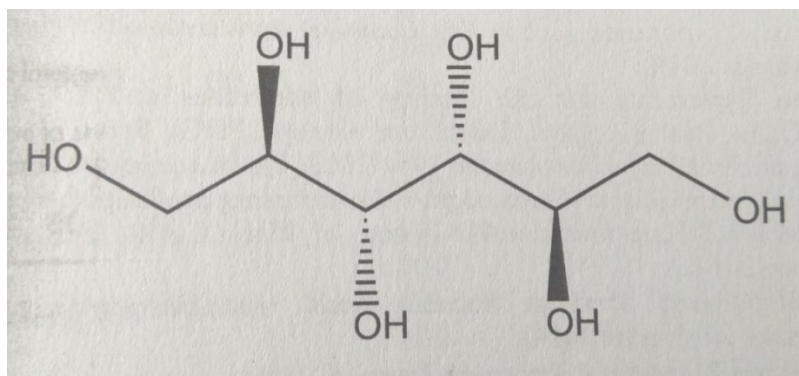
Mannitol (obr. 2) je polyolový isomer sorbitolu a připravuje se katalytickou hydrogenací směsi glukosy a / nebo fruktosy. Často je získáván se sorbitolem, ze kterého je izolován. Jedná se o bílý krystalický prášek bez zápachu nebo volně sypné granule. Mannitol a sorbitol mají sladkou chuť a proto jsou nejčastěji používanými pomocnými látkami při výrobě pastilek a žvýkacích tablet. Na rozdíl od sorbitolu, při metabolismu mannitolu nedochází ke zvýšení hladiny cukru v krvi, a je proto vhodný pro výrobu léků určených pro diabetické pacienty. Protože má mannitol špatné tokové a vazebné vlastnosti, nemůže být bez úpravy používán pro výrobu tablet přímým lisováním, a proto je nutné ho z důvodu zlepšení těchto vlastností modifikovat sprejovým sušením nebo granulací^{8,9}.

Mannitol existuje ve třech bezvodých polymorfních krystalických formách (α , β , δ) a jako hemihydrát. Nejlepší lisovatelnost vykazuje α -mannitol⁸.

Výhodou mannitolu je nízká hygroskopicitá oproti sorbitolu. Problémem mannitolu je jeho náchylnost k ulpívání na matrici a lisovacích trnech⁸.

V dnešní době jsou dostupné různé přímo lisovatelné formy sprejově sušeného nebo granulovaného mannitolu, které se liší velikostí částic a hustotou. Nejznámější jsou Pearlitol[®] DC/SD (Roquette Freres), Mannogem[®] EZ (SPI Pharma) a Parteck[®] M (Merck)⁸.

Mannitol je široce používán v tabletách, kde je požadována rychlá a úplná rozpustnost. Je široce používán i jako plnivo ve žvýkacích tabletách, protože vyvolává díky negativnímu teplu rozpouštění příjemný chladivý pocit v ústech⁷.



Obr. 2.: Struktura mannitolu¹⁷

4.2.2 Směsná suchá pojiva pro tablety dispergovatelné v ústech

Směsná suchá pojiva jsou suchá pojiva, která vznikají tzv. „coprocessingem“. Podstatou této metody je inkorporace jedné látky do částicové struktury druhé látky. Takto vyrobené pomocné látky jsou modifikovány tak, že neztrácejí svou chemickou strukturu a stabilitu, a jsou vylepšeny jejich fyzikálně-mechanické vlastnosti vhodné pro přímé lisování tablet. Cílem „coprocessingu“ je tedy potlačit nežádoucí a negativní vlastnosti individuálních pomocných látek a posílit jejich vlastnosti pozitivní^{12,18,19}.

„Coprocesovaný“ materiál poskytuje mnohem lepší vlastnosti než fyzikální směs jednotlivých složek, která vznikne pouhým smísením látek. Obecně se „coprocessingem“ získají lepší vlastnosti a to tokové vlastnosti, lisovatelnost a kompaktnost. Hlavním omezením „coprocesovaných“ pomocných látek je to, že poměr pomocných látek ve směsi je fixován a při vývoji nových formulací nemusí být tento poměr vhodný pro danou účinnou látku. „Coprocesované“ materiály postrádají oficiální uznání v lékopise, což je jeden z důvodů, proč se běžně nepoužívají ve farmaceutickém průmyslu. Proto je nutné neustále zviditelňovat jejich existenci a pozitiva ve vědecké práci. Problémem je i jejich vysoká cena z důvodu vazby většinou na jednoho výrobce^{12,18,19}.

„Coprocesované“ pomocné látky mohou být vyrobeny sprejovým sušením, vlhkou granulací, sféronizací, společným mletím a kokrytalizací. Sprejové sušení je proces, při kterém se vodná nebo organická disperze materiálů rozprašuje tryskou za vysokého tlaku a vytvořené kapky jsou rychle usušeny a shromážděny jako prášek. Vlhká granulace zahrnuje přidání vodné disperze pojiva do dříve smísené práškové směsi, následované proséváním a sušením. Při procesu sféronizace se nejprve extruduje vlhká směs excipientů za vzniku homogenních tyček a tento extrudát se pak převede na kuličky pomocí sféronizéru. Společné mletí se používá k dispergování, homogenizaci a redukci velikosti částic excipientů ve vodném prostředí. Při kokrytalizaci se materiály rozpustí zahříváním a následně se ochlazují¹⁸.

Výhody coprocessingu jsou^{10,19}:

- Nedochozí ke změně chemických vlastností látek
- Vylepšené tokové vlastnosti bez nutnosti přidání kluzných látek
- Zlepšená lisovatelnost

- Vyšší diluční potenciál – množství účinné látky, které lze stlačit do tablet
- Lepší obsahová stejnoměrnost
- Snížená citlivost k mazadlům
- Multifunkčnost
- I když jsou náklady na „coprocessing“ vyšší, náklady na celkový produkt klesají z důvodu lepší funkčnosti látek a méně testovacích požadavků na jednotlivé pomocné látky
- „Coprocesingem“ vyrobené pomocné látky mohou být použity pro vývoj pomocných látek tzv. „na míru“

Komerčně dostupnými směsnými suchými pojivy pro tablety dispergovatelné v ústech jsou např. Pardeck[®] ODT, Pearlitol[®] Flash, Prosolv[®] ODT G2, Ludiflash, Disintequik[™] ODT, Pharmaburst[®] 500, F-melt[®]. K těmto produktům lze také přiřadit Avicel[®] HFE, který je studován v této práci a je popsán v samostatné kapitole (viz. 4.2.2.1)²⁰.

Pardeck[®] ODT (Merck)^{20,21}

Pardeck[®] ODT je směsné suché pojivo připravené sprejovým sušením sodné soli kroskarmelosy a D-mannitolu. D-mannitol má ve směsi funkci suchého pojiva a sodná sůl kroskarmelosy rozvolňovadla, které zajišťuje rychlý rozpad tablet. Směsné suché pojivo vykazuje nízkou hygroskopicitu a proto je vhodné pro výrobu tablet s účinnou látkou, která je citlivá na vlhkost²⁰.

Pardeck[®] ODT je bílý, bezbarvý a volně tekoucí prášek, který má sypanou hustotu 0,55-0,65 g/cm³ a setřesnou hustotu 0,70-0,80 g/cm³. Distribuce částice je 70-120 μm²¹.

Výhodou směsného suchého pojiva Pardeck[®] ODT je přímá lisovatelnost, vysoká pevnost vylisovaných tablet i při nízkých lisovacích tlacích, rychlý rozpad a rychlá disoluce tablet. Pardeck[®] ODT zajišťuje chladivý pocit v ústech a příjemnou chuť a proto zlepšuje i compliance pacienta. Výhodou také je, že není citlivý na změnu mazadla a lze ho tedy použít pro výrobu různých formulací tablet^{20,21}.

Pearlitol[®] Flash (Roquette)^{20,22}

Pearlitol[®] Flash je směsné suché pojivo, které je kombinací mannitolu a kukuřičného škrobu. Jedná se o směsné suché pojivo pro přímé lisování, které má

výborné tokové vlastnosti a dobrou lisovatelnost. Pro kombinaci s Pearlitol® Flash je doporučená koncentrace mazadla 0,4 % (w/w), která ještě zaručuje příjemnou chuť. Tablety, které jsou vyrobené s touto látkou, zaručují rozpad v dutině ústní za méně než 60 sekund^{20,22}.

Prosolv® ODT G2 (JRS Pharma)²⁰

Prosolv® ODT G2 je směsné suché pojivo, které obsahuje mannitol, fruktosu, mikrokrystalickou celulosu, krosповidon a koloidní oxid křemičitý. Tablety s touto látkou se vyznačují vysokou pevností, rychlým rozpadem a rychlou disolucí. Prosolv® ODT G2 vykazuje příjemný a chladivý pocit v ústech a poskytuje tak pohodlnou a diskrétní formu podání tablet²⁰.

Ludiflash® (BASF)^{20,23}

Ludiflash® je směsné suché pojivo obsahující D-mannitol, polyvinyl acetát a krosповidon. Polyvinyl acetát je inkorporován do systému jako Kollicoat® SR 30D (disperze polyvinylacetátu stabilizovaná povidonem). Mannitol, který má sladkou chuť, plní funkci rychle rozpustného plniva. Krosповidon je superrozvolňovadlo, které je zodpovědné za rychlejší rozpad tablet ve velmi malém množství vody (sliny), a poskytuje příjemný, jemný a krémový pocit v ústech. Polyvinyl acetát plní funkci hydrofobního pojiva. Ludiflash® poskytuje dobré tokové vlastnosti, vysokou soudržnost a nízkou segregaci. Orodispergovatelné tablety obsahující Ludiflash® jsou charakterizovány nízkou křehkostí, vysokou pevností a rychlou disolucí^{20,23}.

Disintequik™ ODT (Sheffield Bio-Science's)^{20,24,25}

Disintequik™ ODT je směsné suché pojivo s obsahem monohydrátu α -laktosy, sprejově sušeného mannitolu, monohydrátu dextrosy a povidonu. Oproti jiným směsným suchým pojivům pro ODT dostupných na trhu vykazuje lepší tokové vlastnosti, lepší lisovatelnost a poskytuje tablety s větší pevností^{20,24,25}.

Pharmaburst® 500 (SPI Pharma)^{26,27}

Pharmaburst® 500 je směsné suché pojivo obsahující specifické pomocné látky, které umožňují rychlý rozpad tablet, a vyznačuje se nízkou adhezí k lisovací matici. Jedná se o mannitol, sorbitol, krosповidon, oxid křemičitý, aspartam a stearan

hořčnatý. Pharmaburst[®] 500 má příjemnou konzistenci a napomáhá maskovat chuť aktivní látky^{26,27}.

F-melt[®] (Fuji Chemical Industries USA, Inc.)^{21,26,27}

F-melt[®] je sprejově sušená pomocná látka. Obsahuje mannitol, xylitol, mikrokrystalickou celulosu, krospondon, křemičitan hořčnato-hlinitý a fosforečnan vápenatý. Používá se pro výrobu orodispergovatelných i žvýkacích tablet. F-melt[®] se vyrábí ve třech různých typech – typ M, typ C a typ F1. Typ M a C byly navrženy pro farmaceutický průmysl, zatímco typ F1 a C pro nutriční průmysl. Typ C poskytuje rychlý rozpad tablet, typ M se vyznačuje dobrými tokovými vlastnostmi a zlepšuje kvalitu tablet. Tyto dva typy se liší obsahem anorganických látek. Typ C obsahuje fosforečnan vápenatý (DCP anhydrous) a typ M křemičitan hořčnato-hlinitý. F-melt[®] vykazuje excelentní tabletové vlastnosti a rychlé dezintegrační vlastnosti^{21,26,27}.

4.2.2.1 Avicel[®] HFE

Toto směsné suché pojivo je vyrobeno sprejovým sušením směsi 90 % mikrokrystalické celulosy a 10 % mannitolu. Vzhledově se jedná o bílý volně tekoucí prášek bez zápachu. Sypná hustota Avicelu[®] HFE je ~ 0,4 g/cm³. Mikrokrystalická celulosa se vyznačuje výbornou lisovatelností, ale nemá dobré tokové vlastnosti. Mannitol poskytuje dobrý pocit v ústech, nízkou citlivost k vlhkosti, plasticitu a vysoký stupeň disoluce (z důvodu vysoké rozpustnosti ve vodě)^{18,29}.

Výsledkem „coprocessované“ směsi mikrokrystalické celulosy a mannitolu je výborná lisovatelnost a dobrá absorpční kapacita vody. Bylo potvrzeno, že sprejové sušení způsobuje částečnou amorfizaci a tvorbu submikronových částic rozpustného mannitolu na povrchu matrice MCC, a proto vykazuje Avicel[®] HFE rychlý rozpad. Na rozdíl od fyzikální směsi jsou krystaly mannitolu rovnoměrně distribuovány v matrix mikrokrystalické celulosy¹⁸.

Avicel[®] HFE má výborné tokové vlastnosti, velké a symetrické částice a střední hygroskopicitu. Vykazuje vyšší porozitu než fyzikální směs, tudíž má kratší dobu rozpadu a je proto vhodný pro výrobu orodispergovatelných tablet^{18,19,28}.

4.2.3 Mazadla

Mazadla jsou pomocné látky, které hrají klíčovou roli při výrobě pevných lékových forem. Mazadla snižují tření při lisování, zabraňují lepení tablet na matici a lisovací trny, zlepšují vysunutí tablety z matrice. Jedná se o pomocné látky, které jsou přidávány do tablet ve velmi malém množství (obvykle 0,25 % až 5,0 %). Ve vysokých koncentracích by totiž mazadlo vyplňovalo prostory mezi částicemi a lubrikační efekt by se vytratil, navíc by došlo ke zhoršení vlastností tablet. Naopak při nedostatku vhodného mazadla by vylisované tablety neměly hladký povrch, jejich hrany by byly ostré a při vysouvání z matrice by se olupovaly a lámaly^{14,30}.

Mezi nejúčinnější mazadla patří stearan hořečnatý, stearan vápenatý, kyselina stearová a stearyl fumarát sodný^{14,30}.

Existují dva základní mechanismy, kterým mazadla ovlivňují lisování. U prvního dochází ke vzniku tenké souvislé vrstvy kapalného mazadla, ve které mazadlo odděluje povrch tablety a kovový povrch. Tak působí minerální oleje, které se používají jen zřídka, protože vytváří na povrchu tablet mastné skvrny. Koeficient tření takového mazadla je 0,001. Tekutá mazadla musí být většinou používána ve větším množství, proto je jejich použití nepraktické. U druhého mechanismu částice mazadla vytváří trvalou nebo nespojitou vrstvu na povrchu částic tabletovací směsi nebo na povrchu kovových částí lisovacího přístroje. Koeficient tření tohoto mazadla může být v rozmezí od 0,15 do 0,5^{14,31}.

Vybraný typ mazadla, koncentrace mazadla a způsob lubrikace ovlivňuje proces lisování tablet, především lisovatelnost a také hmotnostní stejnoměrnost. Mazadla mohou ovlivnit vlastnosti tablet jako je pevnost, rozpad/rozpustnost a také biodostupnost¹⁸. Je prokázáno, že snižují pevnost tablet, zvyšují oděr, prodlužují rozpad a disoluci tablet³¹.

4.2.3.1 Stearan hořečnatý

Stearan hořečnatý je směs hořečnatých solí tuhých mastných kyselin rostlinného nebo živočišného původu. Směs obsahuje hlavně stearan hořečnatý a palmitan hořečnatý s obsahem nejméně 40 % stearanu a součtem ne méně než 90 % stearanu a palmitanu z celkového počtu všech esterů mastných kyselin. Připravuje se chemickou reakcí vodného roztoku chloridu hořečnatého se stearem sodným nebo reakcí oxidu

hořečnatého, hydroxidu hořečnatého nebo uhličitanu hořečnatého s kyselinou stearovou za zvýšené teploty³⁰⁻³³.

Stearan hořečnatý může vytvářet v závislosti na vlhkosti různé formy hydrátů. Kromě amorfního stearanu hořečnatého existuje anhydrát, monohdrát, dihydrát a trihydrát. Tyto hydratační stavy se mohou reverzibilně měnit v závislosti na teplotě a relativní vlhkosti. Nejúčinnějším mazadlem je dihydrát stearanu hořečnatého z důvodu jeho krystalické struktury, která je vhodná pro kluznost³⁰.

Vzhledovými vlastnostmi se jedná o bílý nebo téměř bílý velmi jemný prášek, který je na omak mastný. Stearan hořečnatý má nízké smykové napětí a proto vykazuje malou afinitu ke kovovému povrchu, navíc má velmi malou velikost částic a velký specifický povrch. Díky amfifilním vlastnostem přilne ke kovům polární částí a uhlovodíkovým koncem tvoří vrstvu mazadla na povrchu částic. Používá se v koncentracích od 0,25 – 5,0 % (w/w)³⁰⁻³².

Stearan hořečnatý je hydrofobní mazadlo a může proto zpomalit rozpuštění léčiva z pevné dávkové formy, neboť vytváří hydrofobní film kolem částic pomocných látek. Důležitým faktorem pro správnou funkci mazadla je také doba míchání tabletovací směsi s mazadlem a rychlost míchání. Bylo zjištěno, že zvýšení rychlosti míchání mazadla s tabletovací směsí má za následek snížení rychlosti rozpouštění tablet. Prodloužení doby míchání směsi také snižuje rychlost rozpouštění tablet a navíc snižuje pevnost tablet v tahu, takže dochází ke drobivosti vylisovaných tablet³³.

4.2.3.2 Stearylfumarát sodný

Stearylfumarát sodný je nejčastěji používané mazadlo mezi estery mastných kyselin. Komerčně je dostupný pod názvem Pruv[®] nebo Lubripharm[®] SSF. Jedná se o bílý nebo téměř bílý jemný prášek se shluky plochých kruhovitých částic. Používá se v koncentracích od 0,5 do 2,0 % (w / w)^{31,33,34}.

Stearylfumarát sodný je oproti stearanu hořečnatému méně hydrofobní a ve srovnání se stearanem hořečnatým toto mazadlo méně ovlivňuje pevnost tablet a rozpad tablet. Svými vlastnostmi se vyrovnává stearanu hořečnatému ve snížení tření při lisování a zabránění lepení tablet na matrici a lisovací trny. Volí se v případě inkompatibility stearanu hořečnatého s léčivou látkou^{31,33,34}.

5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

5.1 POUŽITÉ SUROVINY

Avicel® HFE-102 (FMC Corporation, USA)

Šarže: SC15828368

Směsné suché pojivo obsahující 90 % mikrokrystalické celulosy a 10 % mannitolu.

Průměrná velikost částic: 100 µm

Avicel® PH-102 (FMC Corporation, USA)

Šarže: 71729C

Mikrokrystalická celulosa

Průměrná velikost částic: 100 µm

Pearlitol® 100 SD (Roquette, Francie)

Šarže: 808127

Sprejově sušený mannitol

Průměrná velikost částic: 100 µm

Kyselina askorbová (Northeast General Pharmaceutical Factory, Čína)

Šarže: 201005291

Vyhovuje požadavkům ČL 2009 doplňku 2016.

Pruv® (J. Rettenmaier & Söhne GmbH+Co, Rosenberg, SRN)

Šarže: 31000303

Stearyl fumarát sodný

Stearan hořčnatý (Acros Organics, USA)

Šarže: A 011241701

5.2 POUŽITÉ PŘÍSTROJE

Analytické váhy AND HR-120

- Výrobce: A&D Company, Limited, Japonsko
- Váživost: 120 g
- Přesnost: 0,0001 g
- Průměr misky: 85 mm

Digitální váhy KERN 440-33N

- Výrobce: GOTTL KERN & SOHN GmbH, SRN
- Váživost: 200 g
- Přesnost: 0,01 g
- Průměr misky: 105 mm

Mísící krychle KB 15S + pohonná jednotka Erweka AR 401

- Výrobce: Erweka GmbH, Hausenstamm, SRN
- Materiál krychle: nerezová ocel
- Objem krychle: 3,5 l

Přístroj pro hodnocení sypnosti ERWEKA GT

- Výrobce: Erweka GmbH, Hausenstamm, SRN
- Možnosti měření: stanovení hmotnosti vzorku, který vyteče za určitý čas nebo stanovení času potřebného na vytečení určitého množství vzorku, určení sypného úhlu.
- Součástí přístroje jsou: kovové míchadlo, kovová násypka, zabudované váhy, klávesnice a displej.

Přístroj na stanovení sypné a setřesné hustoty ERWEKA SVM 102

- Výrobce: Erweka GmbH, Hausenstamm, SRN
- Součástí přístroje jsou: odměrný válec, podpurná deska s fixátorem, klávesnice a displej.
- Přístroj umožňující sklepávání odměrného válce rychlostí 250 sklepnutí za minutu.

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

- Výrobce: Zwick GmbH & Co., Ulm, SRN
- Materiálový testovací stroj vyvíjí sílu v tahu i tlaku do 50 kN.
- Počítačový program testXpert V 9.01 umožňuje nastavit lisovací parametry a vyhodnotit lisovací proces.

Přístroj pro stanovení doby rozpadu tablet a tobolek ERWEKA ZT 301

- Výrobce: Erweka GmbH, Hausenstamm, SRN
- Součástí přístroje jsou: závěsný košíček obsahující 6 trubic s velikostí ok 2 mm, závěsné zařízení na košíček, kádinka s médiem, vodní lázeň a termostatická jednotka.

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

- Výrobce: K. Schleuniger Pharmatron, Švýcarsko
- Přístroj měří výšku tablety, průměr tablety a drtící sílu.
- Součástí přístroje jsou: podložní plocha, pohyblivá a nepohyblivá čelist, displej a klávesnice.

5.3 POSTUP PRÁCE

Postup práce zahrnoval přípravu tabletovin, ze kterých byly lisovány tablety. V průběhu lisování tablet byl zaznamenáván energetický profil lisovacího procesu pomocí počítačového programu. U tabletovin byly hodnoceny tokové vlastnosti – doba sypaní, sypaná a setřesná hustota, u vylisovaných tablet pevnost v tahu a doba rozpadu. Všechny naměřené hodnoty byly statisticky zpracovány a vloženy do tabulek a grafů.

5.3.1 Příprava tabletovin

Celkem bylo připraveno 12 tabletovin. Jejich složení je uvedeno v tabulce č. 3.

Tabletoviny 1-3 byly samostatná suchá pojiva. Tabletovina 3 byla připravena mísením Avicelu[®] PH-102 a mannitolu po dobu 5 minut. Tabletoviny 4-9 byly připraveny smísením suchých pojiv s mazadly po dobu 2,5 minut. Tabletoviny 10-12 byly připraveny smísením suchých pojiv nejprve s léčivou látkou po dobu 5 minut a poté s mazadlem po dobu 2,5 minut. Mísení probíhalo v mísící krychli KB 15S rychlostí 17 otáček/min. Připraveno bylo vždy 50 g směsi.

Tabulka č. 3: Složení tabletovin (množství látek je uvedeno v %)

T	A HFE-102	A PH-102	A PH-102 + 10 % M	StMg	StFNa	KA
1	100	-	-	-	-	-
2	-	100	-	-	-	-
3	-	-	100	-	-	-
4	99	-	-	1	-	-
5	99	-	-	-	1	-
6	-	99	-	1	-	-
7	-	99	-	-	1	-
8	-	-	99	1	-	-
9	-	-	99	-	1	-
10	74	-	-	-	1	25
11	-	74	-	-	1	25
12	-	-	74	-	1	25

T: tabletovina; A HFE-102: Avicel[®] HFE 102; A PH-102: Avicel[®] PH-102; M: mannitol (Pearlitol[®] 100 SD); StMg: stearan hořečnatý; StFNa: stearyl fumarát sodný (Pruv[®]); KA: kyselina askorbová

5.3.2 Hodnocení tokových vlastností

5.3.2.1 Hodnocení sypnosti

Sypnost byla stanovena u všech tabletovin na přístroji ERWEKA GT. Principem metody bylo stanovení hmotnosti vzorku, který proteče otvorem za 3 s. Jako výchozí navážka bylo použito 40 g vzorku. Otvor násypky byl zvolen 15 mm, rychlost míchadla 1. Navážka se poté vsypala do násypky s uzavřeným otvorem a před samotným hodnocením se nechal vzorek dvakrát volně protéct otvorem do misky. Následně se vzorek opět vsypal do násypky. Po spuštění měření protekla tabletovina otvorem do vytárované misky a byla zaznamenána její hmotnost. U každé tabletoviny bylo provedeno 5 měření, ze kterých byl vypočítán aritmetický průměr a směrodatná odchylka.

5.3.2.2 Hodnocení sypné a setřesné hustoty

Sypná a setřesná hustota byly změřeny pomocí přístroje ERWEKA SVM 102. Do předem zváženého a vytárovaného odměrného válce bylo volně nasypáno 50 ml tabletoviny, následně byl odměrný válec zvážen. Poté byl odměrný válec se vzorkem upevněn k přístroji, počet sklepnutí byl nastaven na 1250 a po spuštění přístroje se začal odměrný válec vertikálně pohybovat. Po 1250 sklepnutích byl odečten setřesný objem tabletoviny. Tento postup byl opakován u každého vzorku třikrát. Po každém měření byl odměrný válec vyčištěn pomocí suché gázy. Ze získaných hodnot byla dále spočítána sypná hustota (1)³⁵, setřesná hustota (2)³⁵ a Hausnerův poměr (3)³⁵.

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

ρ_{sy} – sypná hustota [g/cm³]

M – hmotnost [g]

V_0 – sypný objem [ml]

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

ρ_{se} – setřesná hustota [g/cm^3]

M – hmotnost [g]

V_{1250} – setřesný objem [ml]

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

HP – Hausnerův poměr

ρ_{se} – setřesná hustota [g/cm^3]

ρ_{sy} – sypná hustota [g/cm^3]

5.3.3 Lisování tablet a energetické hodnocení lisovacího procesu

Pro každou tabletu bylo naváženo $0,5000 \pm 0,0010$ g tabletoviny. Navážená tabletovina byla kvantitativně nasypána do matrice se zasunutým spodním trnem. Poté se matrice vždy sklepala a vsunul se horní lisovací trn. Následně byla matrice s tabletovinou vložena do lisovacího zařízení T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell mezi horní pohyblivou a dolní stacionární čelist. V počítačovém programu testXpert V 9.01 byly nastaveny parametry lisování a to konkrétně rychlost lisování 40 mm/min, předzatížení 2 N, rychlost předzatížení 2 mm/s a lisovací síla (viz. níže). Přístroj byl spuštěn a horní pohyblivá čelist se posunovala směrem k dolní stacionární čelisti a vyvíjela tlak na matici s tabletovinou. Po vylisování tablety se horní pohyblivá čelist vrátila do původní polohy. Matrice s tabletovinou byla odebrána z lisovacího zařízení, vyjmul se spodní lisovací trn a mírným zatlačením rukou na horní lisovací trn se uvolnila vylisovaná tableta. Matrice byla následně vyčištěna pomocí suché gázy a celý proces se opakoval s další navázkou.

Tablety bez mazadel byly lisovány při lisovacích silách 2 kN, 2,5 kN a 3 kN, u tablet s mazadly a léčivou látkou byla použita pouze lisovací síla 3 kN. Z každé tabletoviny bylo vylisováno celkem 16 tablet a u 10 tablet byl během lisování v počítačovém programu vykreslen záznam „síla-dráha“ a kvantifikován energetický profil lisovacího procesu. Energetický profil lisovacího procesu obsahoval hodnoty

energie předlisování - E_1 , energie plastické deformace - E_2 , energie elastické deformace - E_3 , celkové energie lisování - $E_{\max} (E_1 + E_2 + E_3)$, energie lisování - $E_{\text{lis}} (E_2 + E_3)$ a plasticity (PI)^{36,37}. Počítačový program dále spočítal aritmetický průměr a směrodatnou odchylku těchto hodnot.

U 10 vylisovaných tablet byla následně hodnocena pevnost tablet v tahu, u 6 doba rozpadu tablet.

5.3.4 Hodnocení pevnosti tablet v tahu a citlivosti na mazadla

Pevnost tablet v tahu byla hodnocena pomocí přístroje Tablet Tester 8M nejméně 24 hodin od vylisování. Pevnost byla měřena vždy u 10 tablet od každé lisovací síly.

Po spuštění přístroje byla tableta vložena mezi stacionární a pohyblivou čelist nejprve vertikálně a byla tak změřena výška tablety, poté byla tableta položena do horizontální polohy, kdy byl změřen průměr a následně byla tableta rozdracena. Na displeji byla zaznamenána destrukční síla v [N]. Průměr tablet zaznamenáván nebyl, neboť tablety byly lisovány v matici o průměru 13 mm a měřený průměr se lišil max. o $\pm 0,02$ mm, což je v toleranci chyby přístroje. Proto byla brána jednotná hodnota průměru 13 mm u všech tablet. Po každém rozdracení tablety byl prostor mezi čelistmi očištěn štětečkem. Z destrukční síly, výšky a průměru byla spočítána radiální pevnost neboli pevnost tablet v tahu (4)³⁸.

$$RP = \frac{2 \cdot DS}{\pi \cdot d \cdot h} \quad (4)$$

RP – radiální pevnost [MPa]

DS – destrukční síla [N]

d – průměr tablety [mm]

h – výška tablety [mm]

Citlivost suchých pojiv na mazadla byla hodnocena při lisovací síle 3 kN pomocí hodnot LSR (“lubricant sensitivity ratio”), které jsou počítány dle rovnice (5)³⁹:

$$LSR = (C_{su} - C_{sl}) / C_{su} \quad (5)$$

Csu – pevnost tablet bez mazadla

Csl – pevnost tablet s mazadlem

Čím více se hodnota LSR blíží 1, tím více je suché pojivo citlivé na přídavek mazadla.

5.3.5 Hodnocení doby rozpadu tablet

Doba rozpadu tablet byla měřena u 6 tablet od každé lisovací síly na přístroji ERWEKA ZT 301 po nejméně 24 hodinách od vylisování.

Na přístroji byla nejprve nastavena teplota média na $37\pm 1^\circ\text{C}$. Jako médium bylo použito 750 ml čištěné vody. Poté byla kádinka s čištěnou vodou vložena do vodní lázně. Po vytemperování vody na požadovanou teplotu byly do košíčku vloženy tablety a současně se spuštěním svislého pohybu košíčku byly zapnuty stopky. Jednotlivé doby rozpadu byly zaznamenány. Za úplný rozpad tablety byl považován stav, kdy na síťce košíčku nezůstal žádný zbytek. Po vyhodnocení každých 6 tablet byla čištěná voda vyměněna a znovu vytemperována. Ze získaných hodnot byl spočítán aritmetický průměr a směrodatná odchylka.

5.3.6 Statistické zpracování výsledků

Experimentálně získané výsledky tokových vlastností, pevnosti tablet v tahu a doby rozpadu tablet byly statisticky zpracovány v programu Microsoft Excel. Záznam jednotlivých energií lisovacího procesu a plasticity byl získán pomocí programu testXpert V 9.01. Hodnoty získaných aritmetických průměrů se směrodatnými odchylkami všech energií, plasticity, pevnosti tablet v tahu a doby rozpadu tablet byly zpracovány graficky. Při nejasnosti v rozdílu hodnot byl použit nepárový t-test na hladině významnosti 0,05.

6 VÝSLEDKY

6.1 SEZNAM ZKRATEK POUŽITÝCH V TABULKÁCH A GRAFECH

A HFE-102		Avicel [®] HFE-102
A PH-102		Avicel [®] PH-102
DR	[s]	doba rozpadu
DS	[s]	doba sypání
E ₁	[J]	energie předlisování
E ₂	[J]	energie plastické deformace
E ₃	[J]	energie elastické deformace
E _{lis}	[J]	energie lisování (E ₂ + E ₃)
E _{max}	[J]	celková energie lisování (E ₁ + E ₂ + E ₃)
F	[N]	destrukční síla
h	[mm]	výška tablety
HP		Hausnerův poměr (ρ_{SE} / ρ_{SY})
KA		kyselina askorbová
LS	[kN]	lisovací síla
LSR		„lubricant sensitivity ratio“
m	[g]	hmotnost
M		mannitol (Pearlitol [®] 100 SD)
P	[MPa]	pevnost tablet v tahu
PI	[%]	plasticita
s		směrodatná odchylka

StFNa		stearylfumarát sodný
StMg		stearan hořečnatý
V_0	[ml]	sypný objem
V_{1250}	[ml]	setřesný objem
ρ_{SE}	[g/cm ³]	setřesná hustota
ρ_{SY}	[g/cm ³]	sypná hustota
Ø		průměrná hodnota

6.2 TABULKY

6.2.1 Tokové vlastnosti

Tabulka č. 4: Hodnocení sypanosti (doba sypaní 3 s)

Tabletovina	m [g]		Statistické údaje
A HFE-102	1.	27,6	$\bar{\sigma}_m = 27,7$ $s_m = 0,7$
	2.	28,7	
	3.	26,6	
	4.	28,0	
	5.	27,8	
A PH-102	1.	22,2	$\bar{\sigma}_m = 19,6$ $s_m = 1,5$
	2.	18,1	
	3.	18,7	
	4.	20,5	
	5.	18,5	
A PH-102 + 10 % M	1.	25,1	$\bar{\sigma}_m = 26,5$ $s_m = 1,1$
	2.	27,5	
	3.	26,1	
	4.	25,7	
	5.	28,1	
A HFE-102 + 1 % StMg	1.	32,2	$\bar{\sigma}_m = 31,4$ $s_m = 1,6$
	2.	32,6	
	3.	29,0	
	4.	33,1	
	5.	30,2	
A HFE-102 + 1 % StFNa	1.	25,5	$\bar{\sigma}_m = 27,0$ $s_m = 1,6$
	2.	25,4	
	3.	27,3	
	4.	29,7	
	5.	27,3	
A PH-102 + 1 % StMg	1.	25,9	$\bar{\sigma}_m = 24,6$ $s_m = 1,2$
	2.	26,1	
	3.	23,0	
	4.	24,1	
	5.	24,0	

Pokračování tabulky č. 4: Hodnocení sypnosti (doba sypání 3 s)

Tabletovina	m [g]		Statistické údaje
A PH-102 + 1 % StFNa	1.	22,6	$\bar{\sigma}_m = 22,8$ $s_m = 1,9$
	2.	20,5	
	3.	26,4	
	4.	22,7	
	5.	22,0	
A PH-102+ 10 % M + 1 % StMg	1.	39,7	$\bar{\sigma}_m = 39,6$ $s_m = 0,1$
	2.	39,6	
	3.	39,6	
	4.	39,5	
	5.	39,4	
A PH-102+ 10 % M + 1 % StFNa	1.	35,9	$\bar{\sigma}_m = 36,3$ $s_m = 1,8$
	2.	38,2	
	3.	35,4	
	4.	38,3	
	5.	33,5	
A HFE-102 + 25 % KA + 1 % StFNa	1.	30,6	$\bar{\sigma}_m = 30,2$ $s_m = 0,5$
	2.	30,1	
	3.	29,4	
	4.	30,9	
	5.	30,2	
A PH-102 + 25 % KA + 1 % StFNa	1.	29,2	$\bar{\sigma}_m = 27,5$ $s_m = 1,2$
	2.	27,2	
	3.	28,0	
	4.	27,4	
	5.	25,6	
A PH-102 + 10 % M + 25 % KA + 1 % StFNa	1.	27,4	$\bar{\sigma}_m = 27,5$ $s_m = 1,3$
	2.	25,9	
	3.	29,8	
	4.	26,5	
	5.	27,8	

Tabulka č. 5: Sypná a setřesná hustota a Hausnerův poměr

(V₀=50 ml)

Tabletovina	Měření	M [g]	V ₁₂₅₀ [ml]	ρ _{sy} [g/cm ³]	ρ _{se} [g/cm ³]	HP
A HFE-102	1.	19,00	40,70	0,38	0,47	1,24
	2.	18,40	39,75	0,37	0,46	1,24
	3.	18,40	39,75	0,37	0,46	1,24
	Ø	18,60	40,07	0,37	0,46	1,24
	s	0,28	0,45	0,01	0,00	0,00
A PH-102	1.	17,10	39,50	0,34	0,43	1,26
	2.	17,00	39,25	0,34	0,43	1,26
	3.	17,20	40,00	0,34	0,43	1,26
	Ø	17,10	39,58	0,34	0,43	1,26
	s	0,08	0,31	0,00	0,00	0,00
A PH-102 + 10 % M	1.	18,50	41,50	0,37	0,45	1,22
	2.	18,50	39,75	0,37	0,47	1,27
	3.	18,70	41,10	0,37	0,45	1,22
	Ø	18,57	40,78	0,37	0,46	1,24
	s	0,09	0,75	0,00	0,01	0,02
A HFE-102 + 1 % StMg	1.	20,70	40,75	0,41	0,51	1,24
	2.	20,10	40,75	0,40	0,49	1,23
	3.	20,20	40,35	0,40	0,50	1,25
	Ø	20,33	40,62	0,41	0,50	1,24
	s	0,26	0,19	0,01	0,01	0,01
A HFE-102 + 1 % StFNa	1.	19,80	40,00	0,40	0,50	1,25
	2.	19,60	40,25	0,39	0,49	1,26
	3.	19,40	39,50	0,39	0,49	1,26
	Ø	19,60	39,92	0,39	0,49	1,26
	s	0,16	0,31	0,00	0,00	0,00
A PH-102 + 1 % StMg	1.	19,20	40,00	0,38	0,48	1,26
	2.	19,20	39,50	0,38	0,49	1,29
	3.	18,90	39,00	0,38	0,48	1,26
	Ø	19,10	39,50	0,38	0,48	1,27
	s	0,14	0,41	0,00	0,00	0,01
A PH-102 + 1 % StFNa	1.	18,70	40,35	0,37	0,46	1,24
	2.	18,00	38,75	0,36	0,46	1,28
	3.	17,90	38,75	0,36	0,46	1,28
	Ø	18,20	39,28	0,36	0,46	1,27
	s	0,36	0,75	0,01	0,00	0,02

Pokračování tabulky č. 5: Sypná a setřesná hustota a Hausnerův poměr

Tabletovina	Měření	M [g]	V ₁₂₅₀ [ml]	ρ_{sy} [g/cm ³]	ρ_{se} [g/cm ³]	HP
A PH-102 + 10 % M + 1 % StMg	1.	24,00	44,25	0,48	0,54	1,13
	2.	24,00	44,25	0,48	0,54	1,13
	3.	23,80	44,00	0,48	0,54	1,13
	Ø	23,93	44,17	0,48	0,54	1,13
	s	0,09	0,12	0,00	0,00	0,00
A PH-102 + 10 % M + 1 % StFNa	1.	21,80	41,75	0,44	0,52	1,18
	2.	22,00	42,35	0,44	0,52	1,18
	3.	22,00	42,25	0,44	0,52	1,18
	Ø	21,93	42,12	0,44	0,52	1,18
	s	0,09	0,26	0,00	0,00	0,00
A HFE-102 + 25 % KA + 1 % StFNa	1.	23,10	40,50	0,46	0,57	1,24
	2.	22,80	39,60	0,46	0,58	1,26
	3.	23,30	40,50	0,47	0,58	1,23
	Ø	23,07	40,20	0,46	0,57	1,24
	s	0,21	0,42	0,00	0,00	0,01
A PH-102 + 25 % KA + 1 % StFNa	1.	22,00	40,60	0,44	0,54	1,23
	2.	21,90	40,50	0,44	0,54	1,23
	3.	21,40	39,25	0,43	0,55	1,28
	Ø	21,77	40,12	0,44	0,54	1,25
	σ	0,26	0,61	0,01	0,00	0,02
A PH-102 + 10 % M + 25 % KA + 1 % StFNa	1.	22,90	40,00	0,46	0,57	1,24
	2.	22,70	40,35	0,45	0,56	1,24
	3.	22,70	40,00	0,45	0,57	1,27
	Ø	22,77	40,12	0,46	0,57	1,25
	s	0,09	0,16	0,00	0,00	0,01

6.2.2 Energetický profil lisovacího procesu

Tabulka č. 6: Hodnoty E₁, E₂, E₃

Tabletovina	LS [kN]	E ₁ [J]		E ₂ [J]		E ₃ [J]	
		ØE ₁	SE ₁	ØE ₂	SE ₂	ØE ₃	SE ₃
A HFE-102	2	1,706	0,041	2,671	0,021	0,179	0,003
	2,5	2,544	0,032	3,316	0,025	0,230	0,003
	3	3,299	0,054	3,950	0,022	0,292	0,007
A PH-102	2	1,796	0,056	2,725	0,018	0,198	0,003
	2,5	2,756	0,031	3,478	0,021	0,250	0,003
	3	3,736	0,047	4,159	0,031	0,309	0,002
A PH-102 + 10 % M	2	1,779	0,034	2,587	0,015	0,182	0,004
	2,5	2,635	0,040	3,256	0,029	0,236	0,002
	3	3,573	0,094	3,878	0,019	0,295	0,003
A HFE-102 + 1 % StMg	3	3,606	0,063	3,731	0,038	0,296	0,005
A HFE-102 + 1 % StFNa	3	3,730	0,088	3,736	0,022	0,291	0,005
A PH-102 + 1 % StMg	3	3,768	0,148	4,007	0,034	0,310	0,006
A PH-102 + 1 % StFNa	3	3,676	0,073	3,985	0,025	0,307	0,004
A PH-102 + 10 % M + 1 % StMg	3	2,803	0,062	2,808	0,027	0,249	0,005
A PH-102 + 10 % M + 1 % StFNa	3	3,313	0,069	2,859	0,033	0,243	0,008
A HFE-102 + 25 % KA + 1 % StFNa	3	2,701	0,065	2,838	0,049	0,261	0,006
A PH-102 + 25 % KA + 1 % StFNa	3	2,748	0,056	3,057	0,034	0,273	0,003
A PH-102 + 10 % M + 25 % KA + 1 % StFNa	3	2,571	0,021	2,919	0,025	0,265	0,003

Tabulka č. 7: Hodnoty E_{max} , E_{lis} a PI

Tabletovina	LS [kN]	E_{max} [J]		E_{lis} [J]		PI [%]	
		$\emptyset_{E_{max}}$	$S_{E_{max}}$	$\emptyset_{E_{lis}}$	$S_{E_{lis}}$	\emptyset_{PI}	S_{PI}
A HFE-102	2	4,56	0,05	2,85	0,02	93,72	0,11
	2,5	6,09	0,05	3,55	0,03	93,52	0,07
	3	7,54	0,07	4,24	0,03	93,11	0,13
A PH-102	2	4,72	0,06	2,92	0,02	93,23	0,09
	2,5	6,48	0,04	3,73	0,02	93,30	0,09
	3	8,20	0,06	4,47	0,03	93,07	0,08
A PH-102 + 10 % M	2	4,55	0,03	2,77	0,02	93,44	0,14
	2,5	6,13	0,06	3,49	0,03	93,24	0,08
	3	7,75	0,10	4,17	0,02	92,93	0,05
A HFE-102 + 1 % StMg	3	7,63	0,07	4,03	0,04	92,66	0,15
A HFE-102 + 1 % StFNa	3	7,76	0,09	4,03	0,03	92,78	0,08
A PH-102 + 1 % StMg	3	8,08	0,17	4,32	0,04	92,82	0,11
A PH-102 + 1 % StFNa	3	7,97	0,09	4,29	0,03	92,85	0,11
A PH-102 + 10 % M + 1 % StMg	3	5,86	0,05	3,06	0,03	91,86	0,18
A PH-102 + 10 % M + 1 % StFNa	3	6,42	0,07	3,10	0,04	92,16	0,21
A HFE-102 + 25 % KA + 1 % StFNa	3	5,80	0,11	3,10	0,05	91,57	0,20
A PH-102 + 25 % KA + 1 % StFNa	3	6,08	0,07	3,33	0,04	91,79	0,09
A PH-102 + 10 % M + 25 % KA + 1 % StFNa	3	5,75	0,03	3,18	0,03	91,68	0,08

6.2.3 Pevnost tablet v tahu a citlivost na mazadla

Pozn: Průměr tablet byl 13 mm.

Tabulka č. 8: Pevnost tablet v tahu – A HFE-102; LS 2 kN

h [mm]	F[N]	P [MPa]	Statistické údaje
4,74	54	0,5579	$\bar{\sigma}_p = 0,5595$ $s_p = 0,0150$
4,73	55	0,5694	
4,72	55	0,5706	
4,73	54	0,5591	
4,75	55	0,5670	
4,73	56	0,5798	
4,71	55	0,5718	
4,83	53	0,5374	
4,80	52	0,5305	
4,71	53	0,5511	

Tabulka č. 9: Pevnost tablet v tahu – A HFE-102; LS 2,5 kN

h [mm]	F[N]	P [MPa]	Statistické údaje
4,44	73	0,8051	$\bar{\sigma}_p = 0,8001$ $s_p = 0,0155$
4,43	75	0,8291	
4,47	72	0,7888	
4,47	73	0,7997	
4,44	74	0,8162	
4,45	73	0,8033	
4,45	72	0,7923	
4,45	72	0,7923	
4,44	73	0,8051	
4,46	70	0,7686	

Tabulka č. 10: Pevnost tablet v tahu – A HFE-102; LS 3 kN

h [mm]	F[N]	P [MPa]	Statistické údaje
4,23	90	1,0419	$\bar{\sigma}_P = 1,0308$ $s_P = 0,0133$
4,24	87	1,0048	
4,22	91	1,0560	
4,23	89	1,0304	
4,23	90	1,0419	
4,24	89	1,0279	
4,23	89	1,0304	
4,24	89	1,0279	
4,23	89	1,0304	
4,24	89	1,0279	
4,19	87	1,0168	

Tabulka č. 11: Pevnost v tahu – A PH-102; LS 2 kN

h [mm]	F[N]	P [MPa]	Statistické údaje
5,10	53	0,5089	$\bar{\sigma}_P = 0,5041$ $s_P = 0,0132$
5,15	53	0,5040	
5,16	53	0,5030	
5,13	51	0,4868	
5,11	54	0,5175	
5,10	52	0,4993	
5,10	52	0,4993	
5,10	50	0,4801	
5,03	54	0,5257	
5,03	53	0,5160	

Tabulka č. 12: Pevnost tablet v tahu – A PH-102; LS 2,5 kN

h [mm]	F[N]	P [MPa]	Statistické údaje
4,74	73	0,7542	$\bar{\sigma}_P = 0,7533$ $s_P = 0,0089$
4,75	74	0,7629	
4,73	74	0,7661	
4,76	72	0,7407	
4,74	74	0,7645	
4,75	72	0,7423	
4,75	73	0,7526	
4,74	72	0,7439	
4,72	73	0,7574	
4,71	72	0,7486	

Tabulka č. 13: Pevnost tablet v tahu – A PH-102; LS 3 kN

h [mm]	F[N]	P [MPa]	Statistické údaje
4,49	94	1,0252	$\bar{\sigma}_P = 1,0175$ $s_P = 0,0127$
4,52	94	1,0184	
4,49	94	1,0252	
4,48	91	0,9947	
4,49	95	1,0361	
4,45	94	1,0344	
4,46	92	1,0102	
4,44	91	1,0037	
4,47	93	1,0189	
4,47	92	1,0079	

Tabulka č. 14: Pevnost tablet v tahu – A PH-102 + 10 % M; LS 2 kN

h [mm]	F[N]	P [MPa]	Statistické údaje
4,87	45	0,4525	$\bar{\sigma}_P = 0,4229$ $s_P = 0,0239$
4,87	44	0,4424	
4,83	44	0,4461	
4,88	43	0,4315	
4,86	43	0,4333	
4,88	42	0,4215	
4,85	43	0,4342	
4,89	40	0,4006	
4,90	38	0,3798	
4,93	39	0,3874	

Tabulka č. 15: Pevnost tablet v tahu – A PH-102 + 10 % M; LS 2,5 kN

h [mm]	F[N]	P [MPa]	Statistické údaje
4,57	63	0,6751	$\bar{\sigma}_P = 0,6329$ $s_P = 0,0335$
4,56	61	0,6551	
4,53	62	0,6702	
4,54	60	0,6472	
4,54	61	0,6580	
4,58	59	0,6308	
4,56	59	0,6336	
4,61	56	0,5949	
4,57	55	0,5894	
4,60	54	0,5749	

Tabulka č. 16: Pevnost tablet v tahu – A PH-102 + 10 % M; LS 3 kN

h [mm]	F[N]	P [MPa]	Statistické údaje
4,32	77	0,8729	$\bar{\sigma}_P = 0,8436$ $s_P = 0,0307$
4,31	77	0,8749	
4,33	77	0,8708	
4,30	75	0,8541	
4,33	76	0,8595	
4,34	73	0,8237	
4,32	75	0,8502	
4,32	72	0,8162	
4,30	74	0,8428	
4,32	68	0,7708	

Tabulka č. 17: Pevnost tablet v tahu – A HFE-102 + 1 % StMg; LS 3 kN

h [mm]	F[N]	P [MPa]	Statistické údaje
4,02	81	0,9867	$\bar{\sigma}_P = 0,9126$ $s_P = 0,0696$
4,03	84	1,0207	
4,03	80	0,9721	
4,05	76	0,9190	
4,07	78	0,9385	
4,06	76	0,9167	
4,03	74	0,8992	
4,07	72	0,8663	
4,13	66	0,7826	
4,10	69	0,8241	

Tabulka č. 18: Pevnost tablet v tahu – A HFE-102 + 1 % StFNa; LS 3 kN

h [mm]	F[N]	P [MPa]	Statistické údaje
4,04	79	0,9576	$\bar{\sigma}_P = 0,8693$ $s_P = 0,0823$
4,03	82	0,9964	
4,10	75	0,8958	
4,07	72	0,8663	
4,07	78	0,9385	
4,03	74	0,8992	
4,10	69	0,8241	
4,08	68	0,8162	
4,08	66	0,7922	
4,16	60	0,7063	

Tabulka č. 19: Pevnost tablet v tahu – A PH-102 + 1 % StMg; LS 3 kN

h [mm]	F[N]	P [MPa]	Statistické údaje
4,26	67	0,7702	$\bar{\sigma}_P = 0,6883$ $s_P = 0,0634$
4,27	69	0,7913	
4,32	63	0,7142	
4,35	66	0,7430	
4,30	60	0,6833	
4,32	60	0,6801	
4,37	58	0,6500	
4,33	58	0,6560	
4,38	54	0,6037	
4,31	52	0,5908	

Tabulka č. 20: Pevnost tablet v tahu – A PH-102 + 1 % StFNa; LS 3 kN

h [mm]	F[N]	P [MPa]	Statistické údaje
4,32	64	0,7255	$\bar{\sigma}_P = 0,6661$ $s_P = 0,0464$
4,33	62	0,7012	
4,35	60	0,6755	
4,33	62	0,7012	
4,34	62	0,6996	
4,33	60	0,6786	
4,33	59	0,6673	
4,33	56	0,6333	
4,38	55	0,6149	
4,43	51	0,5638	

Tabulka č. 21: Pevnost tablet v tahu – A PH-102+ 10 % M + 1 % StMg; LS 3 kN

h [mm]	F[N]	P [MPa]	Statistické údaje
3,99	21	0,2577	$\bar{\sigma}_P = 0,2438$ $s_P = 0,0441$
4,01	19	0,232	
3,95	23	0,2851	
3,94	21	0,2610	
3,96	22	0,2721	
3,99	21	0,2577	
3,94	23	0,2859	
3,93	21	0,2617	
4,11	12	0,1430	
4,04	15	0,1818	

Tabulka č. 22: Pevnost tablet v tahu – A PH-102+ 10 % M + 1 % StFNa; LS 3 kN

h [mm]	F[N]	P [MPa]	Statistické údaje
4,00	21	0,2571	$\bar{\sigma}_P = 0,2329$ $s_P = 0,0319$
4,02	21	0,2558	
4,00	22	0,2693	
4,03	22	0,2673	
3,99	20	0,2455	
4,06	19	0,2292	
4,05	19	0,2297	
4,06	18	0,2171	
4,08	16	0,1920	
4,12	14	0,1664	

**Tabulka č. 23: Pevnost tablet v tahu – A HFE-102 + 25 % KA + 1 % StFNa;
LS 3 kN**

h [mm]	F[N]	P [MPa]	Statistické údaje
3,74	36	0,4714	$\bar{\sigma}_P = 0,4914$ $s_P = 0,0223$
3,71	38	0,5016	
3,72	36	0,4739	
3,78	41	0,5312	
3,74	39	0,5107	
3,74	40	0,5238	
3,74	37	0,4845	
3,73	36	0,4726	
3,75	36	0,4701	
3,72	36	0,4739	

**Tabulka č. 24: Pevnost tablet v tahu – A PH-102 + 25 % KA + 1 % StFNa;
LS 3 kN**

h [mm]	F[N]	P [MPa]	Statistické údaje
3,88	32	0,4039	$\bar{\sigma}_p = 0,3951$ $s_p = 0,0193$
3,92	35	0,4372	
3,94	33	0,4102	
3,92	31	0,3873	
3,94	32	0,3977	
3,93	32	0,3987	
3,94	31	0,3853	
3,93	30	0,3738	
3,91	29	0,3632	
3,98	32	0,3937	

**Tabulka č. 25: Pevnost tablet v tahu – A PH-102 + 10 % M + 25 % KA
+ 1 % StFNa; LS 3 kN**

h [mm]	F[N]	P [MPa]	Statistické údaje
3,89	27	0,3399	$\bar{\sigma}_p = 0,3278$ $s_p = 0,0126$
3,87	26	0,3290	
3,83	27	0,3452	
3,86	26	0,3299	
3,88	27	0,3408	
3,86	26	0,3299	
3,87	25	0,3163	
3,87	26	0,3290	
3,90	24	0,3014	
3,87	25	0,3163	

Tabulka č. 26: Hodnoty LSR

Suché pojivo	LSR ± SD	
	1 % StMg	1 % StFNa
A HFE-102	0,11 ± 0,02	0,16 ± 0,03
A PH-102	0,32 ± 0,02	0,35 ± 0,01
A PH-102 +10% M	0,71 ± 0,02	0,72 ± 0,01

6.2.4 Doba rozpadu tablet

Tabulka č. 27: Doba rozpadu tablet – A HFE-102

LS [kN]	DR [s]	Statistické údaje	LS [kN]	DR [s]	Statistické údaje	LS [kN]	DR [s]	Statistické údaje
2	20	$\bar{\varnothing}_{DR} = 23,83$ SDR = 4,06	2,5	38	$\bar{\varnothing}_{DR} = 40,67$ SDR = 3,20	3	49	$\bar{\varnothing}_{DR} = 55,67$ SDR = 4,75
	21			39			50	
	22			40			55	
	21			37			59	
	29			45			60	
	30			45			61	

Tabulka č. 28: Doba rozpadu tablet – A PH-102

LS [kN]	DR [s]	Statistické údaje	LS [kN]	DR [s]	Statistické údaje	LS [kN]	DR [s]	Statistické údaje
2	24	$\bar{\varnothing}_{DR} = 26,17$ SDR = 1,77	2,5	39	$\bar{\varnothing}_{DR} = 38,00$ SDR = 2,52	3	45	$\bar{\varnothing}_{DR} = 48,33$ SDR = 4,61
	27			40			46	
	29			42			53	
	24			35			41	
	26			36			52	
	27			36			53	

Tabulka č. 29: Doba rozpadu tablet – A PH-102+ 10 % M

LS [kN]	DR [s]	Statistické údaje	LS [kN]	DR [s]	Statistické údaje	LS [kN]	DR [s]	Statistické údaje
2	29	$\bar{\varnothing}_{DR} = 29,67$ $SDR = 1,11$	2,5	35	$\bar{\varnothing}_{DR} = 37,33$ $SDR = 2,05$	3	45	$\bar{\varnothing}_{DR} = 47,50$ $SDR = 1,89$
	29			35			46	
	32			41			46	
	29			37			49	
	29			38			49	
	30			38			50	

Tabulka č. 30: Doba rozpadu tablet s mazadly; LS 3 kN

Tabletovina	DR [s]	Statistické údaje
A HFE-102 + 1 % StMg	59	$\bar{\varnothing}_{DR} = 62,17$ $SDR = 2,11$
	60	
	65	
	62	
	63	
	64	
A HFE-102 + 1 % StFNa	52	$\bar{\varnothing}_{DR} = 53,00$ $SDR = 0,82$
	53	
	54	
	52	
	53	
	54	
A PH-102 + 1 % StMg	53	$\bar{\varnothing}_{DR} = 53,50$ $SDR = 0,96$
	54	
	55	
	52	
	54	
	53	
A PH-102 + 1 % StFNa	60	$\bar{\varnothing}_{DR} = 62,33$ $SDR = 2,36$
	60	
	60	
	64	
	65	
	65	

Pokračování tabulky č. 30: Doba rozpadu tablet s mazadly; LS 3 kN

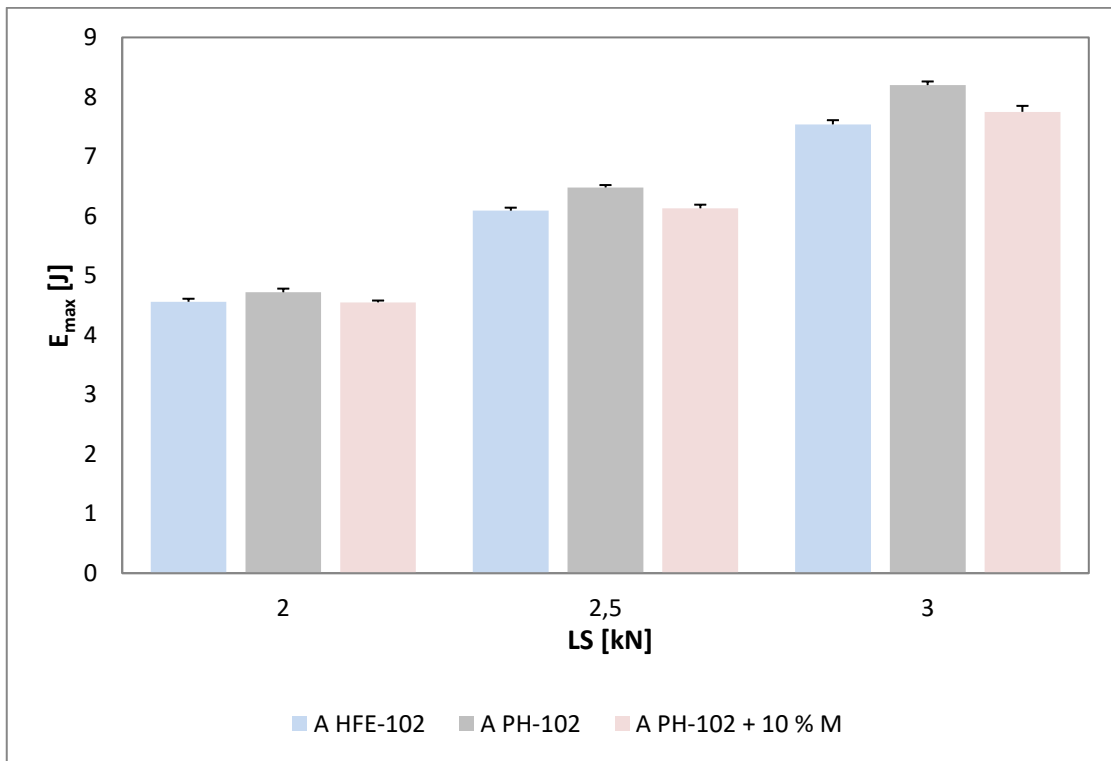
Tabletovina	DR [s]	Statistické údaje
A PH-102+ 10 % M + 1 % StMg	11	$\bar{\varnothing}_{DR} = 10,67$ $s_{DR} = 0,94$
	11	
	12	
	9	
	10	
	11	
A PH-102+ 10 % M + 1 % StFNa	13	$\bar{\varnothing}_{DR} = 12,33$ $s_{DR} = 0,75$
	13	
	13	
	11	
	12	
	12	

Tabulka č. 31: Doba rozpadu tablet s léčivou látkou; LS 3 kN

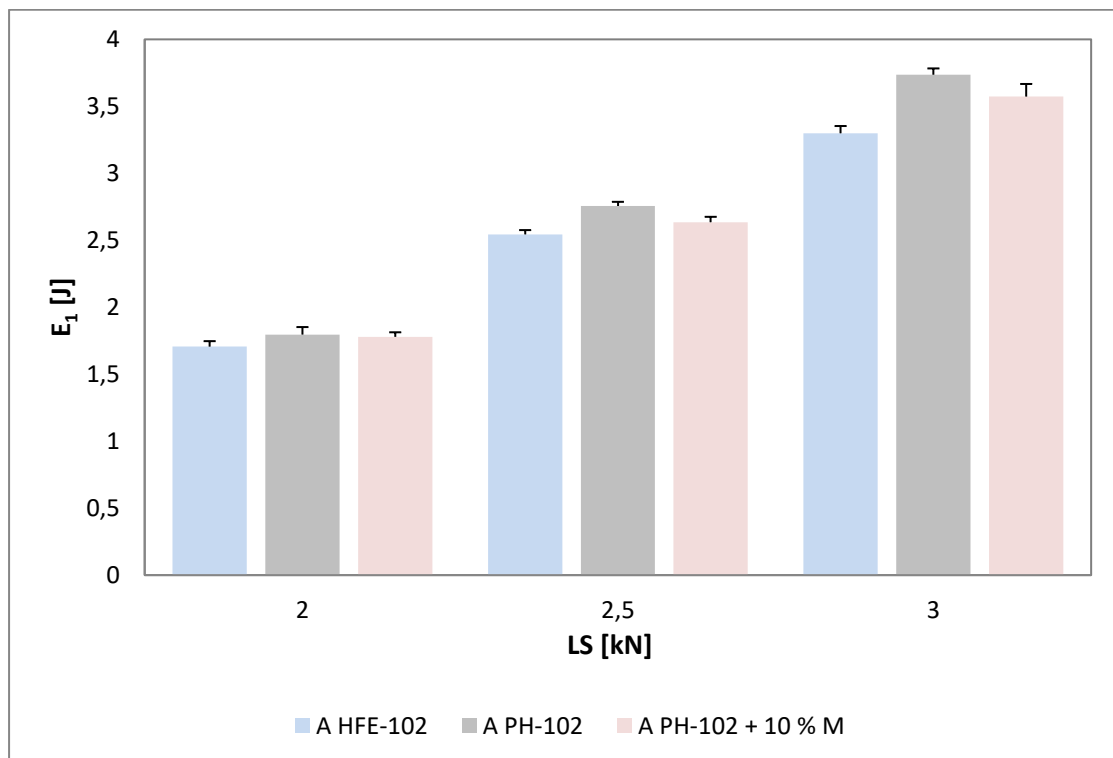
Tabletovina	DR [s]	Statistické údaje
A HFE-102 + 25 % KA + 1 % StFNa	31	$\bar{\varnothing}_{DR} = 32,83$ $s_{DR} = 1,34$
	32	
	34	
	32	
	33	
	35	
A PH-102 + 25 % KA + 1 % StFNa	30	$\bar{\varnothing}_{DR} = 32,00$ $s_{DR} = 1,29$
	31	
	32	
	32	
	33	
	34	
A PH-102 + 10 % M + 25 % KA + 1 % StFNa	14	$\bar{\varnothing}_{DR} = 15,33$ $s_{DR} = 0,94$
	15	
	15	
	15	
	16	
	17	

6.3 GRAFY

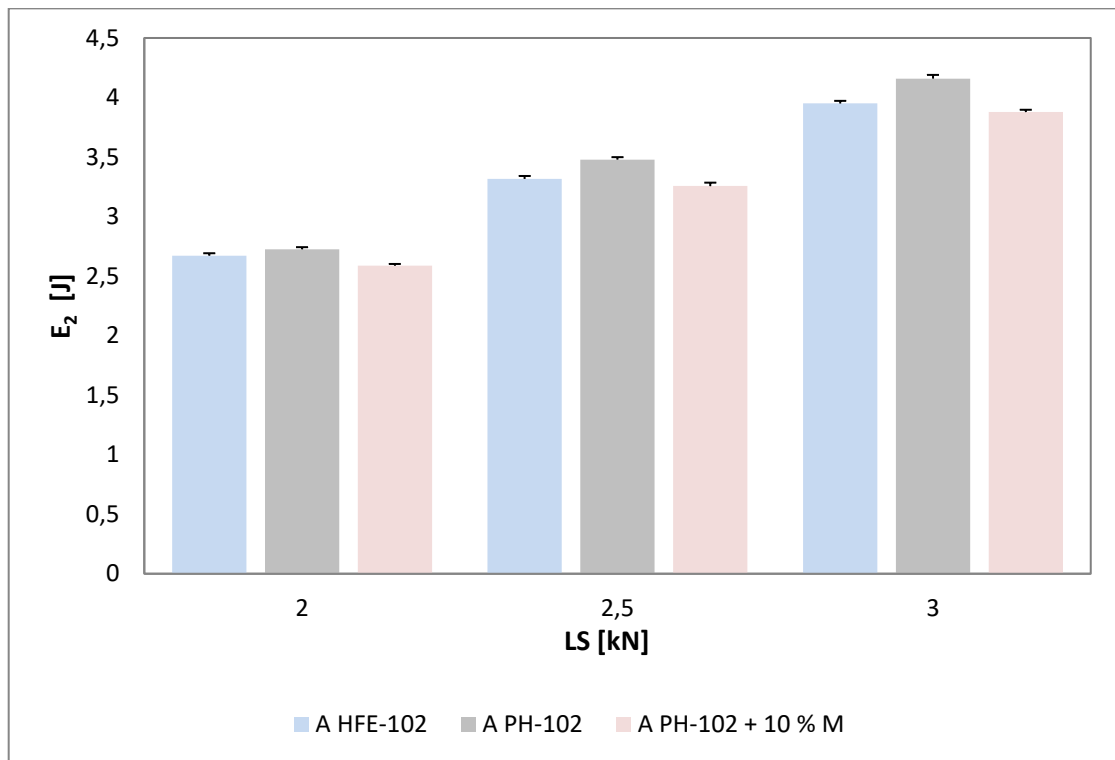
Graf č. 1: Závislost E_{\max} na lisovací síle



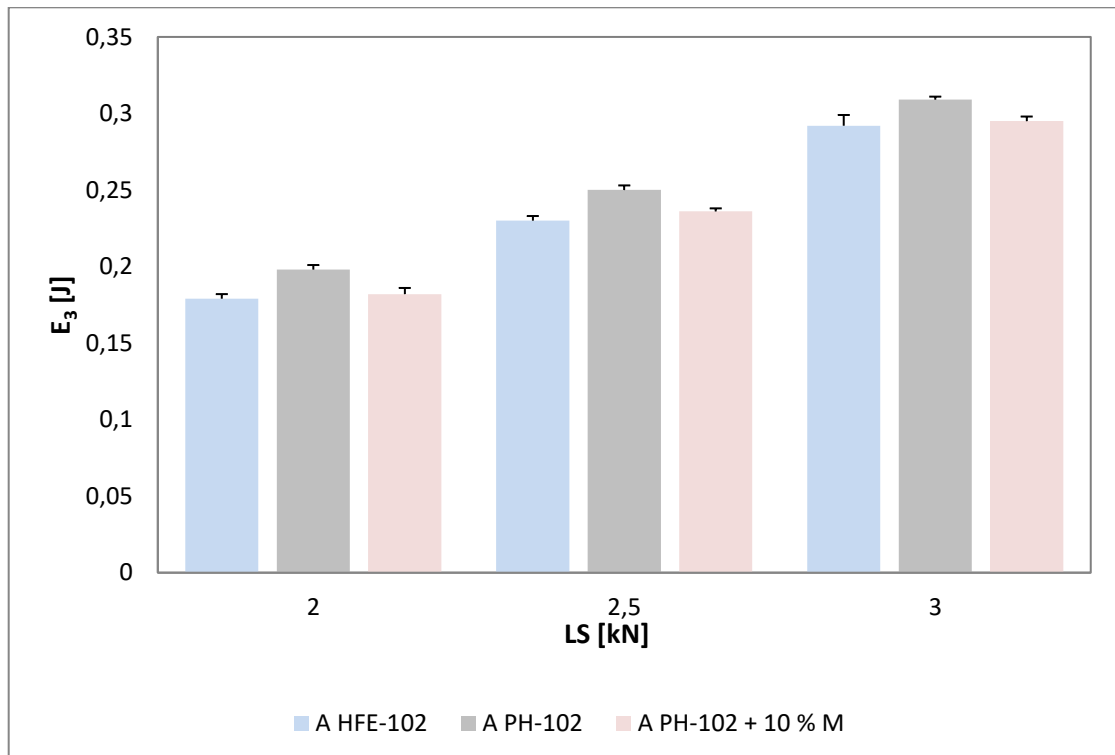
Graf č. 2: Závislost E_1 na lisovací síle



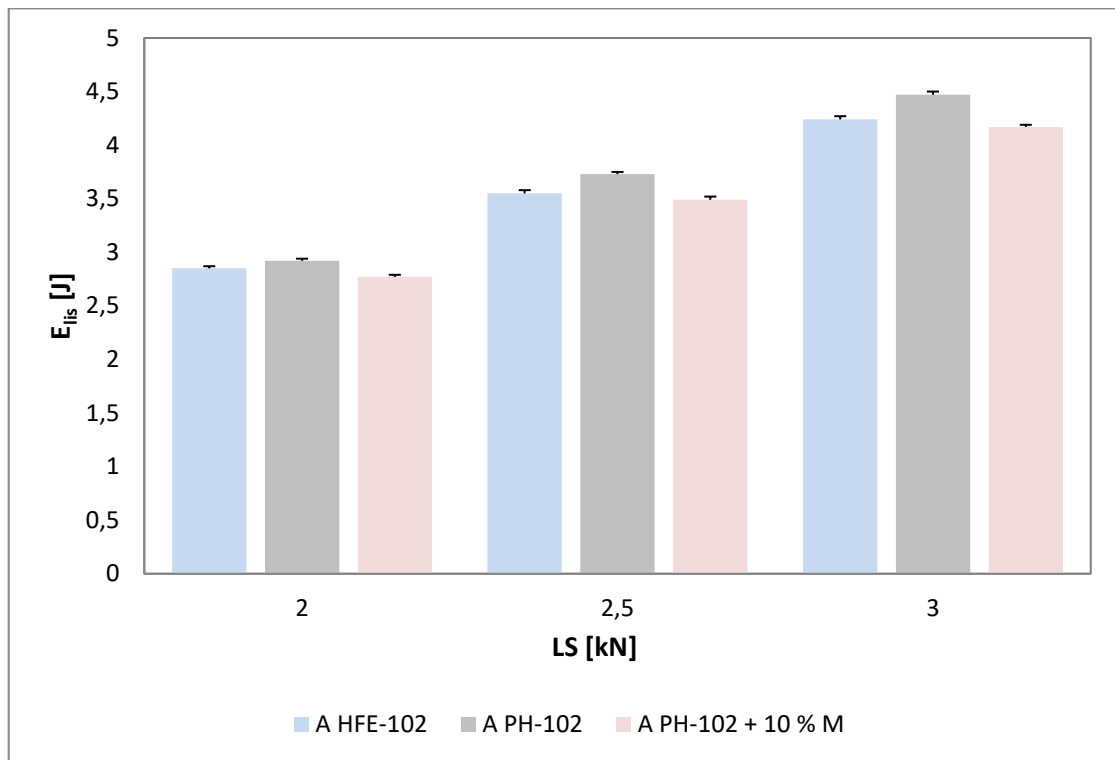
Graf č. 3: Závislost E_2 na lisovací síle



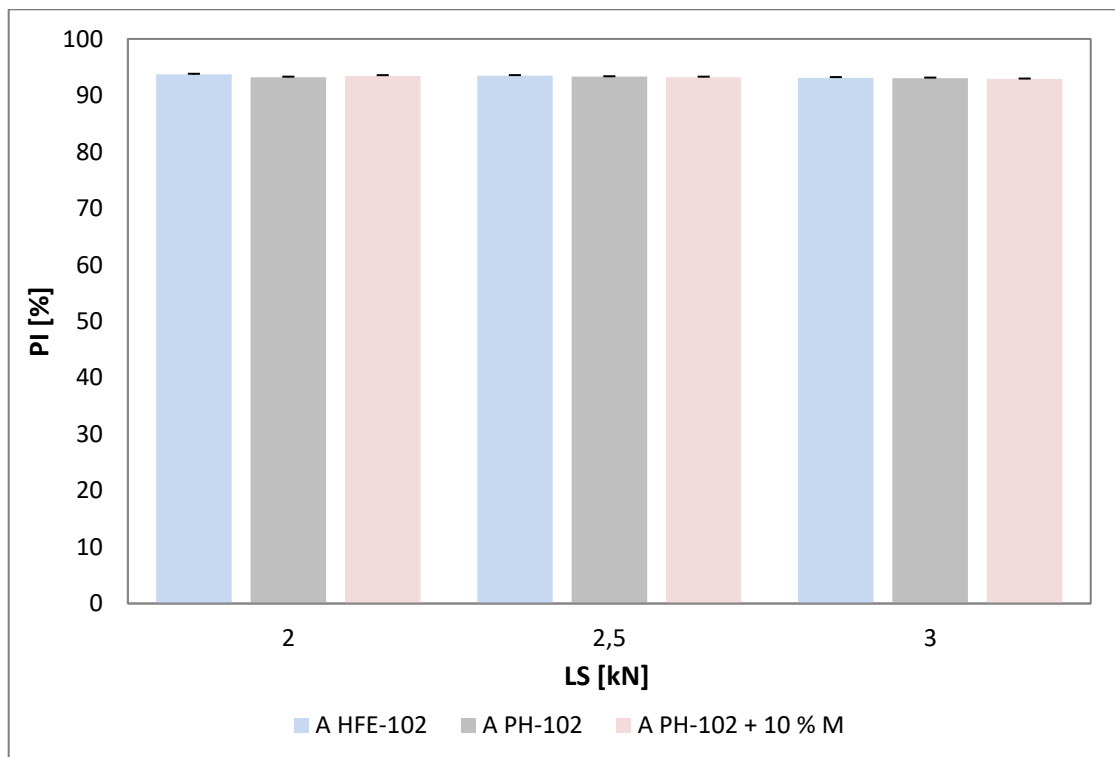
Graf č. 4: Závislost E_3 na lisovací síle



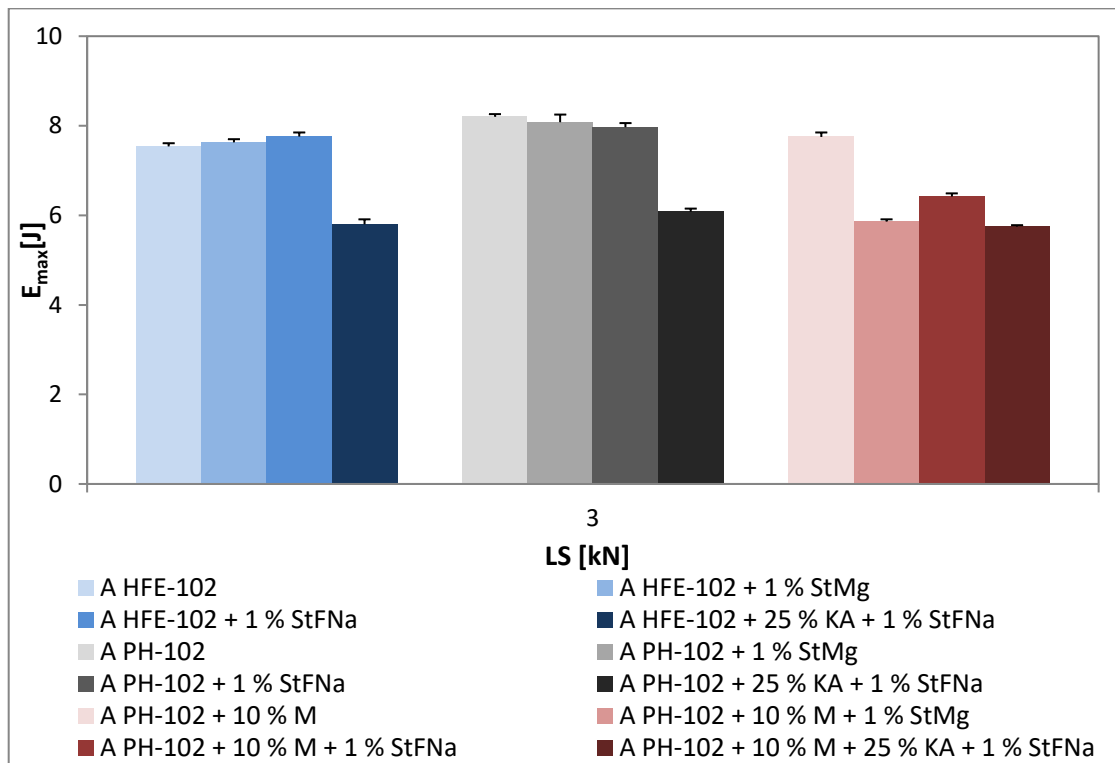
Graf č. 5: Závislost E_{lis} na lisovací síle



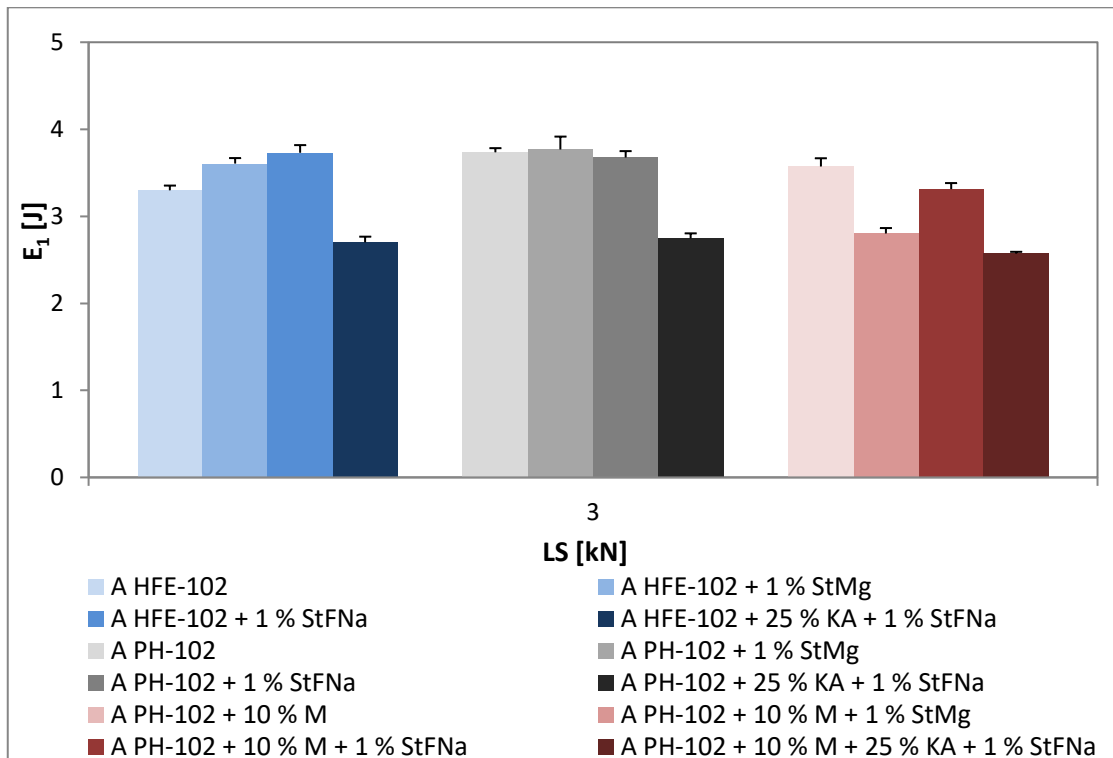
Graf č. 6: Závislost PI na lisovací síle



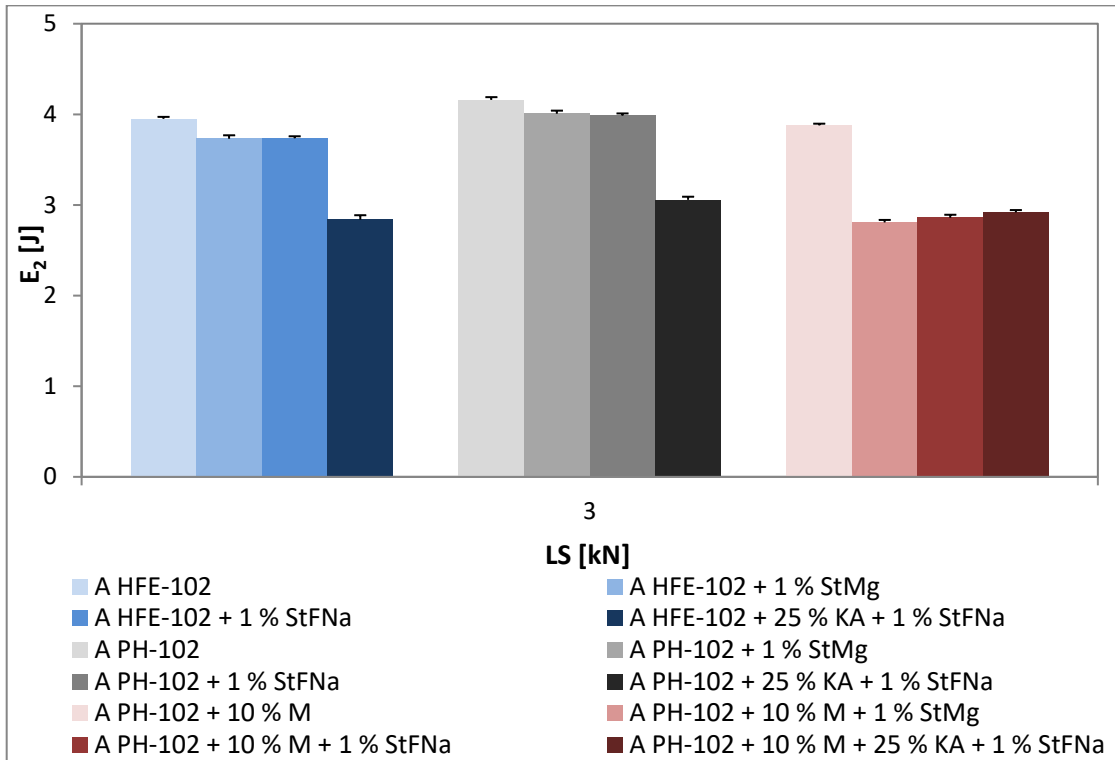
Graf č. 7: Hodnoty E_{max} při lisovací síle 3 kN



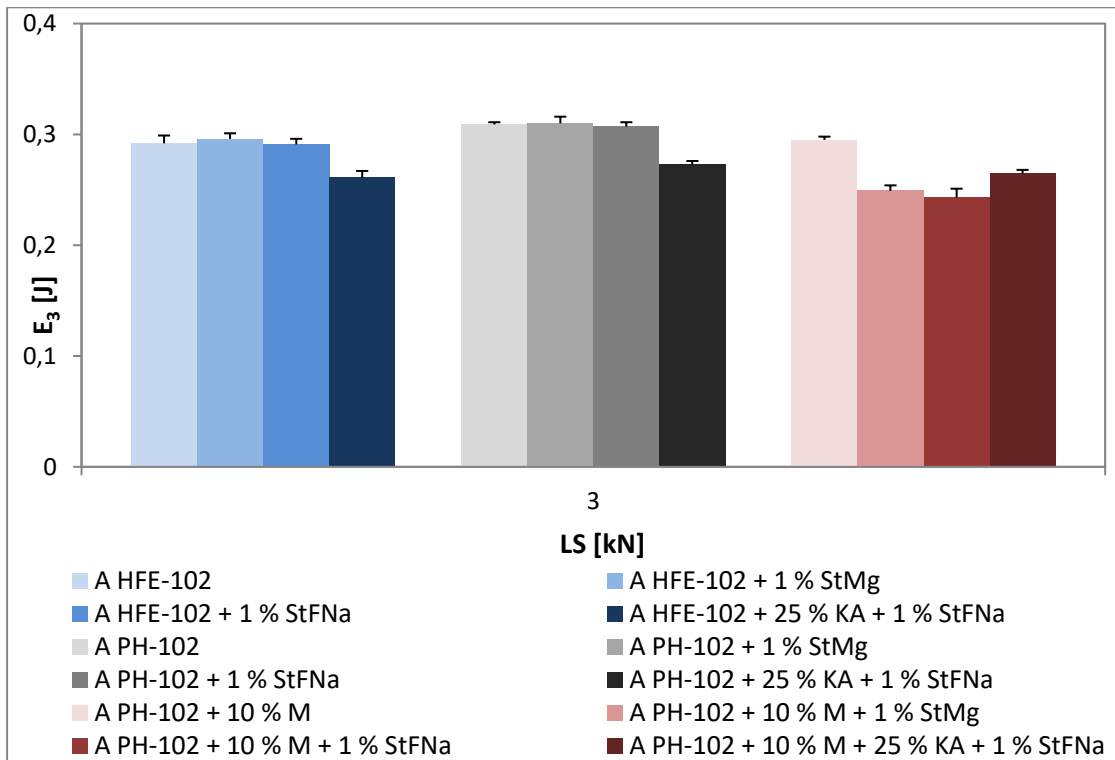
Graf č. 8: Hodnoty E_1 při lisovací síle 3 kN



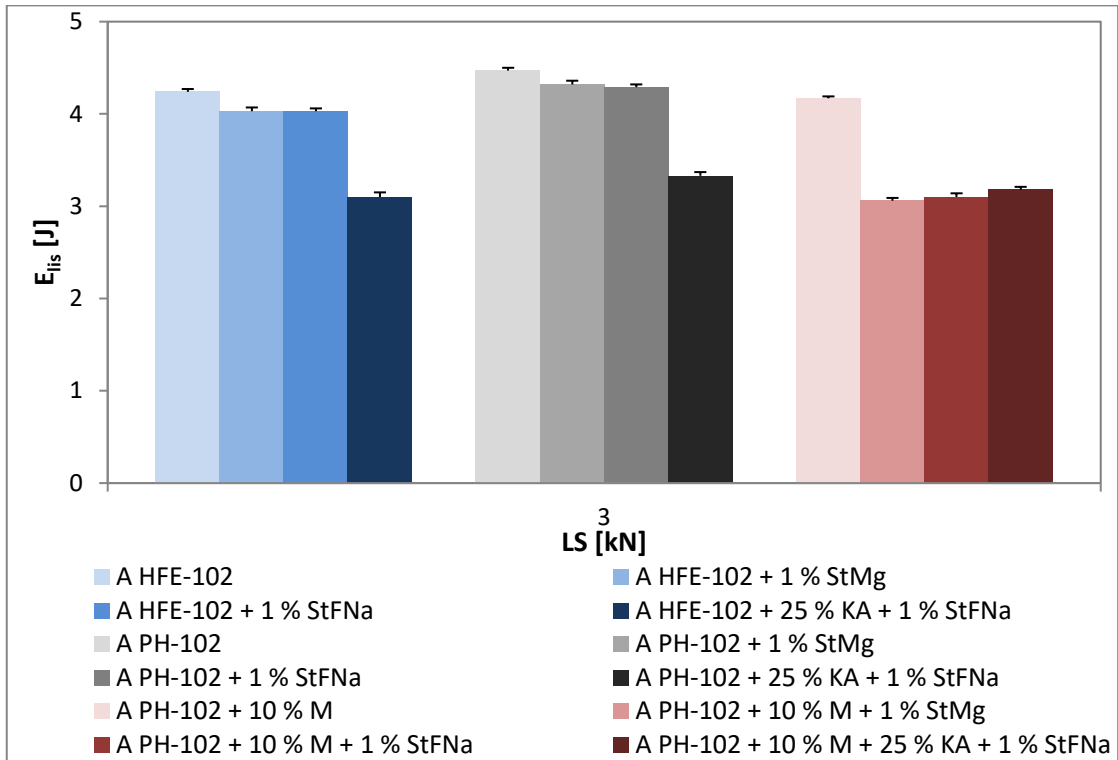
Graf č. 9: Hodnoty E_2 při lisovací síle 3 kN



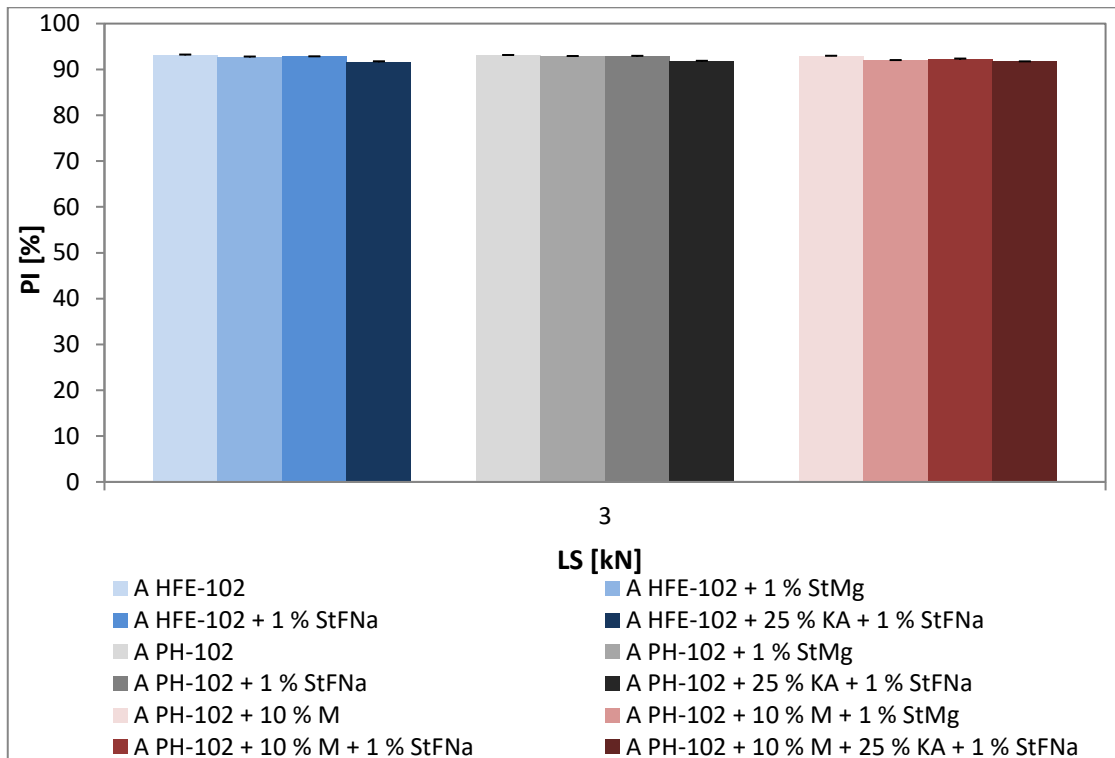
Graf č. 10: Hodnoty E_3 při lisovací síle 3 kN



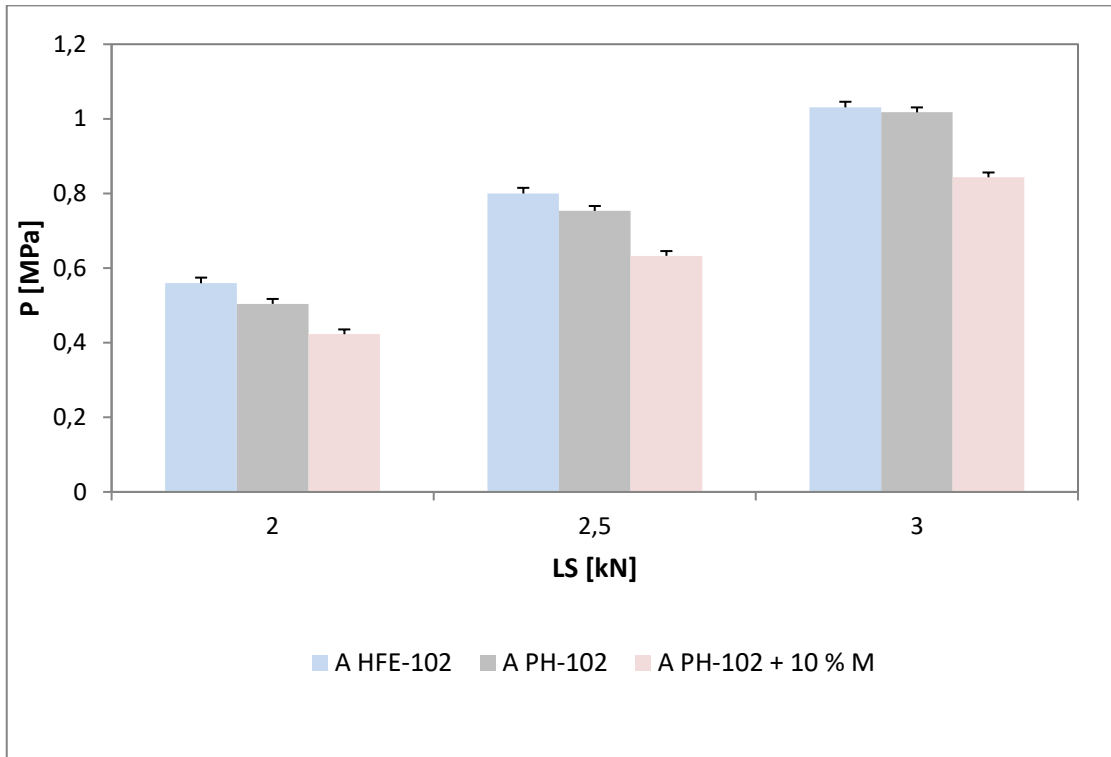
Graf č. 11: Hodnoty E_{lis} při lisovací síle 3 kN



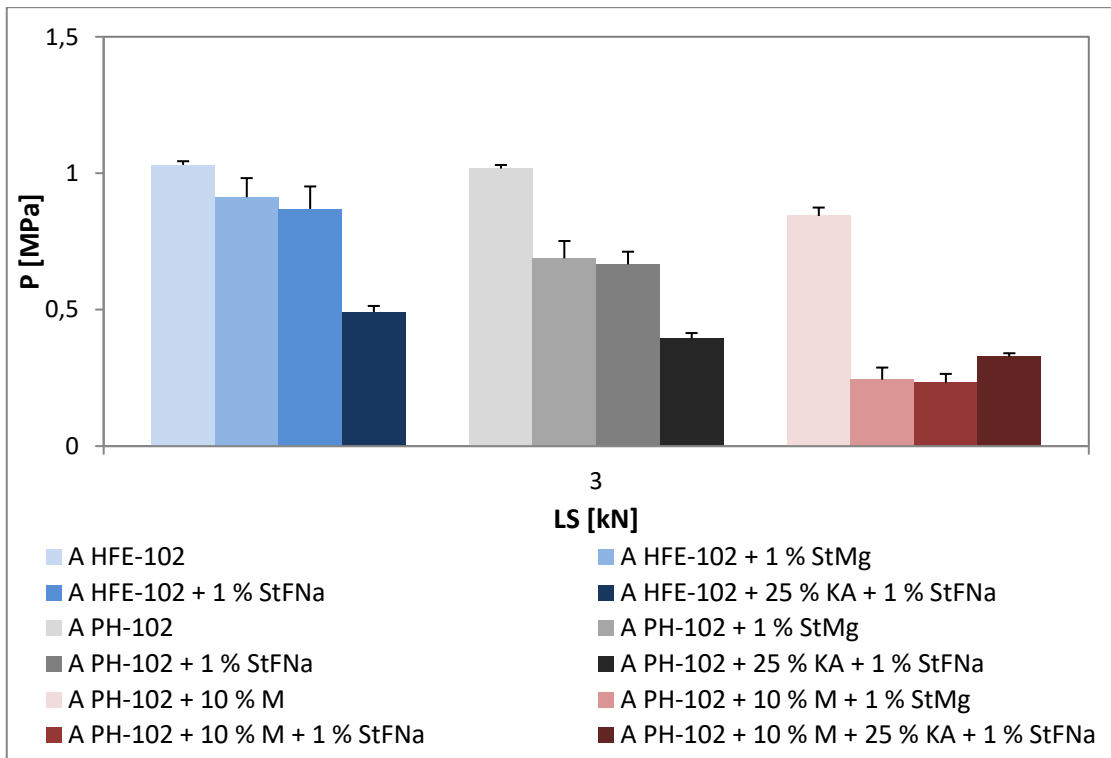
Graf č. 12: Hodnoty PI při lisovací síle 3 kN



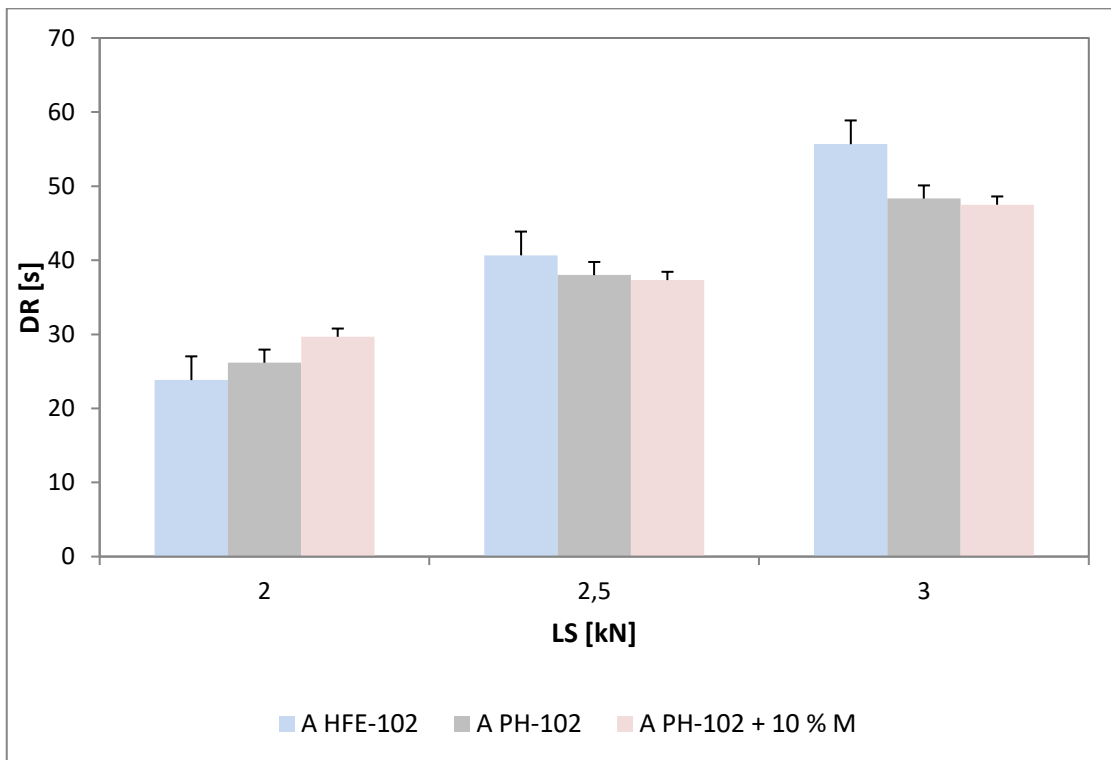
Graf č. 13: Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle



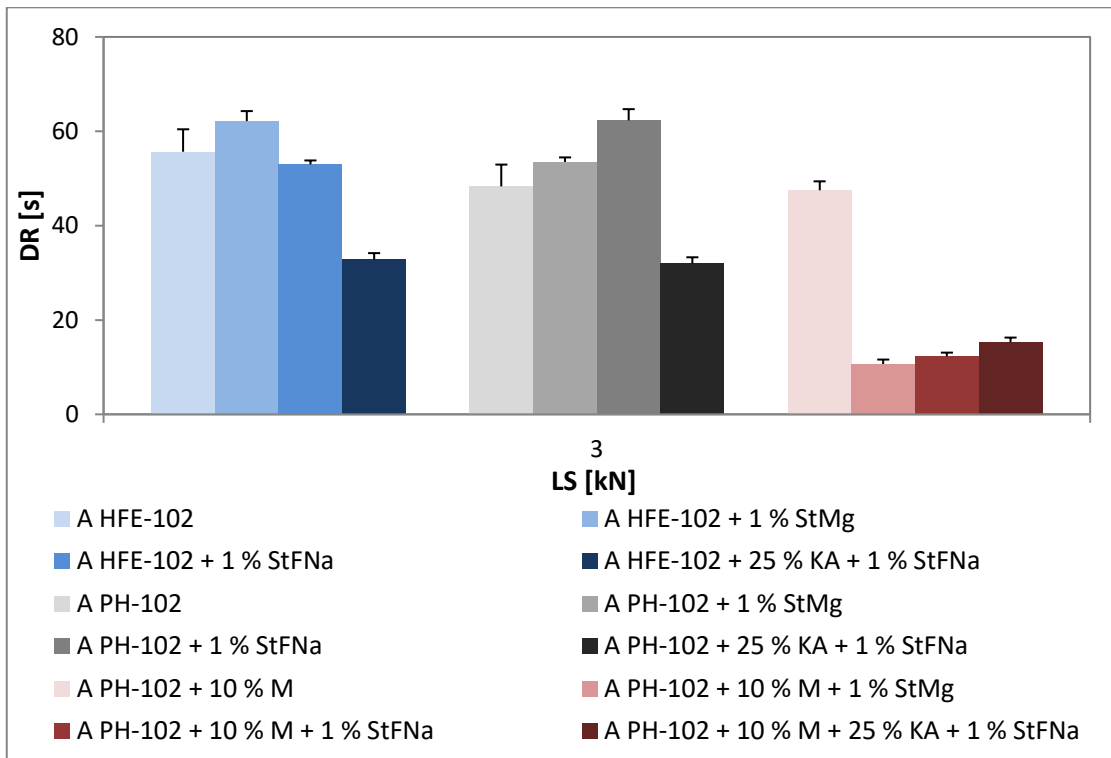
Graf č. 14: Hodnoty pevnosti tablet v tahu při lisovací síle 3 kN



Graf č. 15: Závislost doby rozpadu na lisovací síle



Graf č. 16: Hodnoty doby rozpadu při lisovací síle 3 kN



7 DISKUZE

Cílem této práce bylo porovnat tabletoviny a tablety s kombinací mikrokrystalické celulosy a mannitolu pro tablety dispergovatelné v ústech. Porovnávalo bylo směsné suché pojivo Avicel[®] HFE, které obsahuje mikrokrystalickou celulosu a mannitol v poměru 9:1, s fyzikální směsí mikrokrystalické celulosy (Avicel[®] PH-102) a mannitolu (Pearlitol[®] 100 SD) ve stejném poměru. Všechny výsledky byly navíc porovnány se samotnou mikrokrystalickou celulosou (Avicel[®] PH-102). Kromě samotných suchých pojiv, byly testy prováděny i na kombinaci suchých pojiv s 1 % mazadel stearanem hořečnatým a stearyl fumarátem sodným, a dále také s modelovým léčivem kyselinou askorbovou v koncentraci 25 %. U všech tabletovin byly hodnoceny tokové vlastnosti – doba sypaní, sypná a setřesná hustota. U samotných suchých pojiv byla hodnocena citlivost na mazadla pomocí hodnot LSR. U vylisovaných tablet byla hodnocena pevnost v tahu a doba rozpadu. Během lisování byl zaznamenán energetický profil lisovacího procesu. Tablety byly lisovány při lisovacích silách 2, 2,5 a 3 kN. Tyto lisovací síly byly vybrány tak, aby pevnost v tahu tablet odpovídala co nejvíce optimálnímu rozmezí pevnosti v tahu 0,56 až 1,12 MPa⁴⁰. U tablet s mazadly a léčivou látkou byla použita pouze lisovací síla 3 kN, protože se předpokládalo snížení pevnosti tablet.

Výsledky této práce jsou zaznamenány v tabulkách č. 4–31 a grafech č. 1–16. Zkratky pro označení tabletovin v diskuzi vychází z tabulky č. 3 (str. 27).

7.1 Hodnocení tokových vlastností

Při hodnocení tokových vlastností byla hodnocena sypnost, sypná a setřesná hustota. Sypnost se hodnotila jako hmotnost vzorku, který proteče otvorem za 3 sekundy. Pro měření byl vybrán otvor 15 mm rychlost míchání míchadla 1. Menším otvorem a bez použití míchadla se formulace s Avicel[®] PH-102 nesypaly, proto byly nastaveny tyto podmínky měření.

Z hodnot sypné a setřesné hustoty byl vypočítán Hausnerův poměr, který charakterizuje tok z hlediska stlačitelnosti. Výsledky tokových vlastností jsou uvedeny v tabulkách č. 4-5. Z výsledků je patrné, že nejlépe se sypaly formulace s fyzikální směsí suchých pojiv s přídavkem mazadel (T8 a T9). Tyto formulace měly také nejlepší tok z hlediska nejnižších hodnot Hausnerova poměru (1,13 a 1,18), tedy dle ČL 2017 se

jednalo o tok dobrý³⁵. Z porovnání pouze suchých pojiv vyplývá, že nejhorší sypnost a tokové vlastnosti vykazoval Avicel[®] PH-102 (T2), jeho tok dle Hausnerova poměru byl pouze průměrný³⁵. V sypnosti zbývajících samotných suchých pojiv (T1 a T3) nebyl statisticky významný rozdíl a tok byl přiměřený³⁵. Mazadla sypnost Avicelu[®] PH-102 zlepšila (T6 a T7), tok směsi zůstal ale průměrný³⁵. V případě tabletovin s kyselinou askorbovou se nejlépe sypala směs s Avicem[®] HFE-102 (T10). Mezi zbývajícími dvěma formulacemi nebyl statisticky významný rozdíl (T11 a T12). Z hlediska Hausnerova poměru byl u všech tří směsí s léčivou látkou přiměřený (HP 1,23-1,24)³⁵.

7.2 Hodnocení energetického profilu lisovacího procesu

Hodnoty energetického profilu lisování jsou uvedeny v tabulkách č. 6 a 7. V grafech č. 1-6 je zaznamenána závislost jednotlivých parametrů lisovacího procesu na lisovací síle, v grafech č. 7-12 jsou zobrazeny hodnoty lisovacích parametrů při lisovací síle 3 kN.

Z grafu č. 1 je patrné, že celková energie lisování stoupá s lisovací silou a že její nejvyšší hodnoty vykazuje při všech lisovacích silách Avicel[®] PH-102. Mezi zbývajícími dvěma suchými pojivy (T1 a T3) není v hodnotách statisticky významný rozdíl. U lisovací síly 3 kN vykazuje rozdíl fyzikální směs suchých pojiv (T3) s vyšší hodnotou E_{max} .

Graf č. 2 zaznamenává závislost energie předlisování na lisovací síle. Z grafu je patrné, že hodnoty E_1 rostou s lisovací silou. Porovnání hodnot je obdobné jako v předcházejícím případě s výjimkou statisticky nevýznamného rozdílu mezi hodnotami této energie pro T2 a T3 při lisovací síle 2 kN a statisticky významně vyšší hodnoty pro T3 u lisovací síly 2,5 kN.

V grafu č. 3 je zaznamenána energie plastické deformace, jejíž hodnoty rostou s lisovací silou. Nejvyšší hodnoty vykazuje také Avicel[®] PH-102, který je vysoce plasticky deformovatelný. Nižší hodnoty vykazuje Avicel[®] HFE-102, který je tvořen sférickými sprejově sušenými částicemi, jež jsou také velmi vhodné pro tvorbu vazeb, za niž je tato energie zodpovědná. Nejnižší hodnoty E_2 vykazuje fyzikální směs suchých pojiv, ve které nemusí být mannitol zcela homogenně rozprostřen jako je tomu ve sprejově sušeném směsném produktu Avicelu[®] HFE-102¹⁸.

Graf č. 4 zobrazuje závislost energie elastické deformace na lisovací síle. Energie E_3 vyjadřuje energii uvolněnou z tablety po skončení lisovacího procesu³⁶. Energie elastické deformace E_3 roste také s lisovací silou, nejvyšší hodnoty jsou u čisté mikrokrytalické celulosy Avicelu[®] PH-102, což souvisí s jejími vysoce viskoelastickými vlastnostmi⁸. Mannitol obsažený ve směsném produktu a fyzikální směsi energii elastické deformace snižuje a mezi formulacemi T1 a T3 tak není v hodnotách statisticky významný rozdíl.

V grafu č. 5 je zaznamenána energie lisování, která je součtem energií plastické a elastické deformace³⁶. Hodnoty s lisovací silou opět rostou, nejvyšší hodnoty jsou zaznamenány u Avicelu[®] PH-102. Mezi hodnotami pro směsné suché pojivo a fyzikální směs nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl.

Plasticita lehce klesá s lisovací silou (graf č. 6) a její hodnoty jsou pro formulace se samotnými suchými pojivy (T1-T3) vyrovnané.

Grafy č. 7-12 zobrazují jednotlivé hodnoty energetického profilu lisovacího procesu u lisovací síly 3 kN pro tabletoviny s mazadly a kyselinou askorbovou. V grafech č. 7 a 8 jsou zobrazeny hodnoty celkové energie lisování a energie předlisování. U Avicelu[®] HFE-102 dochází vlivem přídavku mazadel (T4, T5) ke zvýšení hodnot celkové energie lisování a energie předlisování. U Avicelu[®] PH-102 (T6, T7) se hodnoty celkové energie lisování nepatrně snižují a mezi hodnotami energie předlisování není statisticky významný rozdíl. V případě fyzikální směsi suchých pojiv se vlivem mazadel celková energie a energie předlisování výrazně snižují (T8 a T9). Energie plastické deformace, která je důležitá pro tvorbu vazeb se vlivem přídavku mazadel snižuje v případě všech suchých pojiv (graf č. 9). Energie elastické deformace E_3 se vlivem mazadel snižuje pouze v případě fyzikální směsi suchých pojiv (graf č. 10). Hodnoty energie lisování se vlivem mazadel snižují u všech suchých pojiv a to především díky poklesu energie plastické deformace (graf č. 11). Vliv mazadel na plasticitu nemá prakticky žádný vliv, lehce nižší hodnoty jsou zaznamenány u fyzikální směsi suchých pojiv se stearem hořečnatým (graf č. 12). Po přidání modelového léčiva kyseliny askorbové ke všem suchým pojivům dochází ke snížení všech parametrů lisování, tedy celkové energie lisování, energie předlisování, energie plastické a elastické deformace a plasticity.

7.3 Hodnocení pevnosti tablet v tahu a citlivosti na mazadla

Hodnoty pevnosti tablet v tahu jsou uvedeny v tabulkách č. 8-25. V grafu č. 13 je zaznamenána závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle pro jednotlivé typy suchých pojiv (T1, T2, T3). Pevnost v tahu roste s lisovací silou a její nejvyšší hodnoty vykazují tablety s Avicel[®] HFE-102, její nejnižší hodnoty tablety z fyzikální směsi suchých pojiv. Avicel[®] HFE-102 je sprejově sušený produkt a jeho porézní povrch je vhodnější pro mezičásticové vazby⁴¹. Mannitol je zde jednotně distribuován v matici z mikrokystalické celulosy oproti uspořádání ve fyzikální směsi¹⁸.

V grafu č. 14 jsou zobrazeny hodnoty pevnosti tablet v tahu při lisovací síle 3 kN pro jednotlivá suchá pojiva s mazadly a kyselinou askorbovou. Z grafu je patrné, že po přidání mazadel k jednotlivým suchým pojivům dochází ke snížení pevnosti tablet v tahu. Nejnižší pokles pevnosti je zaznamenán v případě Avicelu[®] HFE-102, kde sprejovým sušením navázaný mannitol na mikrokystalické celulóse pravděpodobně blokuje vazebná místa pro mazadlo. Mnohem větší zásah mazadel do pevnosti je zaznamenán u plasticky deformovatelné mikrokystalické celulosy a největší pokles pevnosti nastává u fyzikální směsi suchých pojiv. Je tedy patrné, že se zde výrazně projevuje plastický mechanismus lisování mikrokystalické celulosy i mannitolu, který v tomto případě není navázan na MCC procesem sprejového sušení^{8,13,42}. Citlivost suchých pojiv na mazadla byla také kvantifikována hodnotami LSR, které jsou uvedeny v tabulce č. 26. Čím více se hodnota LSR blíží 1, tím více je suché pojivo citlivé na mazadlo³⁹. Z uvedených hodnot vyplývá nízká citlivost na přídavek mazadel u Avicelu[®] HFE-102 a vysoká u fyzikální směsi Avicelu[®] PH-102 s 10 % Pearlitolu[®] 100SD. Avicel[®] PH-102 se se svou citlivostí na mazadlo řadí mezi koprocesovaný produkt a fyzikální směs. Rozdíl ve vlivu typu mazadla není statisticky významný. Přídavek kyseliny askorbové pevnost tablet v tahu snižuje v případě Avicelu[®] HFE-102 a Avicelu[®] PH-102, u fyzikální směsi tomu je naopak.

7.4 Hodnocení doby rozpadu tablet

Hodnoty doby rozpadu tablet jsou uvedeny v tabulkách č. 27-31. V grafu č. 15 je zaznamenána závislost doby rozpadu tablet na lisovací síle, v grafu č. 16 jsou zobrazeny hodnoty doby rozpadu při lisovací síle 3 kN.

Z grafu č. 15 je patrné, že doba rozpadu roste s lisovací silou. Při vyšší lisovací síle se snižuje porozita tablet a tím i penetrace vody do tablety¹³. V případě lisovací síly 2 kN vykazují nejrychlejší rozpad tablety z Avicelu[®] HFE-102 a Avicelu[®] PH-102, jejich doba rozpadu je do 30 s. V případě lisovacích sil 2,5 a 3 kN vykazují nejdelší dobu rozpadu tablety obsahující Avicel[®] HFE-102. Kratší dobu rozpadu bez statisticky významného rozdílu vykazují tablety s Avicel[®] PH-102 a fyzikální směsí suchých pojiv. Přesto se všechny tablety rozpadly do 1 min.

Z grafu č. 16 vidíme, že přídavek mazadel k suchým pojivům má na rozpad různý vliv. U Avicelu[®] HFE-102 dochází k prodloužení doby rozpadu pouze vlivem stearanu hořečnatého, který je více hydrofobní než stearyl fumarát sodný. V případě Avicelu[®] PH-102 po přidání obou mazadel dochází k prodloužení doby rozpadu. V případě fyzikální směsi suchých pojiv dochází vlivem mazadel naopak ke zrychlení doby rozpadu tablet z důvodu nižší pevnosti tablet. Kyselina askorbová dobu rozpadu zkracuje díky své rozpustnosti ve vodě a nižší pevnosti tablet.

8 ZÁVĚR

Výsledky diplomové práce lze shrnout do následujících bodů:

- Tokové vlastnosti samotného směsného suchého pojiva Avicelu[®] HFE-102 a fyzikální směsí Avicelu[®] PH-102 a Pearlitolu[®] 100SD v poměru 9:1 jsou srovnatelné. Přídavek mazadel výrazně zlepšuje sypnost a stlačitelnost fyzikální směsi suchých pojiv. Po přidání kyseliny askorbové nejsou patrné rozdíly mezi fyzikální směsí a směsným suchým pojivem.
- Celková energie lisování a energie lisování roste s lisovací silou. Nejvyšší hodnoty vykazuje Avicel[®] PH-102. Mezi hodnotami celkové energie lisování pro Avicel[®] HFE-102 a fyzikální směs není u lisovacích sil 2 a 2,5 kN statisticky významný rozdíl.
- Energie plastické deformace opět roste s lisovací silou. Tato energie je vyšší u Avicelu[®] HFE-102 než u fyzikální směsi.
- Hodnoty energie elastické deformace rostou s lisovací silou a nejvyšší jsou zaznamenány u Avicelu[®] PH-102. Mezi fyzikální směsí a směsným suchým pojivem není zjištěn statisticky významný rozdíl.
- Plasticita s lisovacím tlakem klesá. Hodnoty jsou u jednotlivých formulací srovnatelné.
- Pevnost tablet v tahu roste s lisovací silou. Nejvyšší pevnost vykazují tablety z Avicelu[®] HFE-102. Avicel[®] HFE-102 vykazuje mnohem menší citlivost na přídavek mazadel než fyzikální směs suchých pojiv.
- Doba rozpadu roste s lisovací silou. Nejrychleji se při lisovací síle 2 kN rozpadají tablety s Avicel[®] HFE-102, při lisovací síle 2,5 a 3 kN tablety obsahující fyzikální směs. V kombinaci s mazadlem a kyselinou askorbovou se z důvodu nízké pevnosti nejrychleji rozpadají tablety s fyzikální směsí suchých pojiv. Všechny tablety vyhovují požadavku Českého lékopisu 2017 na rozpad perorálních tablet dispergovatelných v ústech, který požaduje dobu rozpadu do 3 minut³.

9 LITERATURA

1. KHAN T., et al. An approach for rapid disintegrating tablet: A review. *IJPRD*, 2011, 3(3), s. 170-183. ISSN 0974-9446.
2. BHOWMIK D., et al. Fast Dissolving Tablet: An Overview. *JOCPR*, 2009, 1(1), s. 163-177. ISSN 0975-7384.
3. KOLEKTIV AUTORŮ: *Český lékopis 2017: 1. díl*, Praha: Grada Publishing a.s., 2017, s. 993. ISBN 978-80-271-0500-7.
4. GAJZIOK J., RABIŠKOVÁ M. Orálně dispergovatelné lékové formy a technologie jejich výroby. *Čes. Slov. Farm.*, 2010, 59(6), s. 251-255. ISSN 1270-7816.
5. STOLTENBERG, I., BREITKREUTZ J. Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs) – A novel solid oral dosage form for paediatric use. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2011, 78(3), s. 462-469. ISSN 0939-6411.
6. HAHM H. A. Orally Disintegrating Tablets and Related Tablet Formulations. In: AUGSBURGER L. L., HOAG S. W., eds., *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*. Vol 2, Informa Healthcare USA, 3rd ed, 2008, s. 293-309. ISBN 978-0-8493-9016-6.
7. CARLIN B. Direct Compression and the Role of Filler-binders. In: AUGSBURGER L. L., HOAG S. W., eds., *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*. Vol 2, Informa Healthcare USA, Inc., 3rd ed, 2008, s. 173-198. ISBN 978-0-8493-9016-6.
8. BOLHUIS G., DE WAARD H. Compaction properties of directly compressible materials. In: ÇELIK M. Ed., *Pharmaceutical powder compaction technology*. Vol 197, Informa Healthcare USA, 2nd ed, 2011, s. 143-175. ISBN 9781420089172.
9. JIVRAJ M., MARTINI L., THOMSON C. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *Pharm. Sci. Technol. Today*, 2000, 3(2), s. 58-63. ISSN 1461-5347.
10. MOHANACHANDRAN P. S., SINDHUMOL P. G., KIRAN T. S. Superdisintegrants – an overview. *IJPSRR*, 2011, 6(1), s. 105-109. ISSN 0976-044X.

11. GOHEL M. C., JOGANI P. D. A review of co-processed directly compressible excipients. *J. Pharm. Pharm. Sci.*, 2005, 8(1), s. 76-93. ISSN 1482-1826.
12. NACHAEGARI S. K., BANSAL A. K. Coprocessed excipients for solid dosage forms. *Pharm. Tech.*, 2004, 28(1), s. 52-64.
13. THOORENS G., KRIER F., LECLERCQ B., CARLIN B., EVRARD B. Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment – A review. *Int. J. Pharm.*, 2014, 473(1-2), s. 64-72. ISSN 0378-5173.
14. KOMÁREK P., RABIŠKOVÁ M. *Technologie léků*. 3. vydání. Praha: Galén, 2006, s. 135-240. ISBN 80 7262 423 7.
15. KOLEKTIV AUTORŮ: *Český lékopis 2017: 2. díl*, Praha: Grada Publishing a.s., 2017, s. 1521. ISBN 978-80-271-0500-7.
16. QUINN M. E., SUN C. C.: Cellulose microcrystalline. In: SHESKEY P. J., COOK W. G., CABLE C. G. eds. *Handbook of pharmaceutical excipients*. Pharmaceutical Press London and American Pharmaceutical Association Washington, 8th ed, 2017, s. 194-198. ISBN 978 0 85711 271 2
17. QUINN M. E., SUN C. C.: Cellulose microcrystalline. In: SHESKEY P. J., COOK W. G., CABLE C. G. eds. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 8th Ed., Pharmaceutical Press London and American Pharmaceutical Association Washington, 2017, s. 583-587. ISBN 978 0 85711 271 2
18. ROJAS J., BUCKNER I., KUMAR V. Co-processed excipients with enhanced direct compression functionality for improved tableting performance. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2012, 38(10), s. 1159-1170. ISSN 0363-9045.
19. DESAI U., CHAVAN R., MHATRE P., CHINCHOLE R. A review: Coprocessed excipients. *IJPSRR*, 2012, 12(2), s. 93-105. ISSN 0976-044X.
20. SAHARAN V. A. *Current Advances in Drug Delivery Through Fast Dissolving/Disintegrating Dosage Forms*. Sharjah, UAE: Bentham eBooks imprint, 2017, s. 175-202. ISBN 978-1-68108-460-2.

21. Merck Milipore: Parteck[®] ODT. Technical information. *Firm. Lit.* [online], [cit. 2018-11-25], dostupné z: http://www.merckmillipore.com/INTERSHOP/web/WFS/Merck-MY-Site/en_US/-/USD/ShowDocument-Pronet?id=201210.181
22. Roquette: PEARLITOL[®] Flash, Roquette's orodispersible solution. *Firm. Lit.* [online], [cit. 2018-11-25], dostupné z: <https://www.roquette.com/pharma/selected-solutions/pharma-pearlitol-flash/>
23. BASF: Ludiflash[®], Excipient for fast-disintegrating oral dosage forms Direct compressible formula. Technical information. *Firm. Lit.* [online], [cit. 2018-10-13], dostupné z: <https://industries.basf.com/en/documentDownload.8805242677717.Ludiflash%C2%AE%20-%20Technical%20Information.pdf>
24. Kerry. Disintequik[™] ODT. *Firm. Lit.* [online], [cit. 2018-11-03], dostupné z: http://www.sheffieldbioscience.com/Disintequick_ODT/
25. CPhI online: Disintequik[™] ODT. *Firm. Lit.* [online], [cit. 2018-11-03], dostupné z: <https://www.cphi-online.com/disintequicktm-odt-prod577747.html#specifications>
26. NADAVADEKAR P., KOLIYOTE S. Coprocessed Excipients for Orally Disintegrating Dosage Form. *IJPRR*, 2014, 3(4), s. 95-100. ISSN 2278-6074.
27. HARSHA K., KISHORI J. Co-processed excipients – A review. *WJPR*, 2014, 3(3), s. 3863-3885. ISSN 2277-7105.
28. VODÁČKOVÁ P., VRANÍKOVÁ B., SVAČINOVÁ P., FRANC A., ELBL J., MUSELÍK J., KUBALÁK R., SOLNÝ T. Evaluation and Comparison of Three Types of Spray Dried Coprocessed Excipient Avicel[®] for Direct Compression. *Biomed. Res. Int.*, 2018 3(1), s. 1-15. DOI: 10.1155/2018/2739428
29. FMC Corporation: Material Safety Data Sheet – Avicel[®] HFE-102 Microcrystalline Cellulose. *Firm. Lit.* [online], [cit. 2018-11-24], dostupné z: <http://msdsviewer.fmc.com/private/document.aspx?prd=160382-B~~PDF~~MTR~~BPNA~~EN~~1/1/0001%2012:00:00%20AM~~AVICEL%C2%AE%20HFE-102%20MICROCRYSTALLINE%20CELLULOSE~~>

30. LI J., WU Y. Lubricants in Pharmaceutical Solid Dosage Forms. *Lubricants*, 2014, 2(1), s. 21-43. ISSN 2075-4442.
31. WANG J., WEN H., DESAI D. Lubrication in tablet formulations. *Eur. J. Pharm. Biopharm*, 2010, 75(1), s. 1-15. ISSN 0939-6411.
32. KOLEKTIV AUTORŮ: *Český lékopis 2017: 3. díl*, Praha: Grada Publishing a.s., 2017, s. 2565. ISBN 978-80-271-0500-7.
33. LOUW R. Evaluation and comparison of magnesium stearate and sodium stearyl fumarate (Pruv) as lubricants in directly compressible tablet formulations : Their effect on tablet properties and drug dissolution. Potchefstroom, 2004. MS Thesis. North-West University.
34. KOLEKTIV AUTORŮ: *Český lékopis 2017: 3. díl*, Praha: Grada Publishing a.s., 2017, s. 2789. ISBN 978-80-271-0500-7.
35. KOLEKTIV AUTORŮ: *Český lékopis 2017: 1. díl*, Praha: Grada Publishing a.s., 2017, s. 435. ISBN 978-80-271-0500-7.
36. RAGNARSSON, G. Force-Displacement and Network Measurements. In: ALDERBORN, G., NYSTRÖM, C., eds. *Pharmaceutical powder compaction technology*. New York, Basel and Hongkong: Marcel Dekker, Inc., 1996, 4, s. 77-97. ISBN 0-8247-9376-5.
37. STAMM A., MATHIS C. Verpressbarkeit von festen Hilfsstoffen für Direkttablettierung. *Acta Pharm. Technol.*, 1976, (22), s. 7-16. ISSN 0340-3157.
38. FELL J. T., NEWTON J. M. Determination of tablet strength by diametral-compression test. *J. Pharm. Sci.*, 1970, 59(5), s. 688-691. ISSN 1520-6017.
39. BOS C. E., BOLHUIS G. K., VAN DOORNE H., LERK C. F. Native starch in tablet formulations: properties on compaction. *Pharm. Weekbl. Sci.*, 1987, (9), s. 274-282. DOI: 10.1007/BF01953630

40. BELOUSOV V. A. K voprosu o vyrobe optimalnikh davlenii pressovana při tabletirovanii lekarstvennykh poroshkov. *Chim. Farm. Zh.*, 1976, 10(3), s. 105-111.
41. MICHOEL A., ROMBAUT P., VERHOYE A. Comparative evaluation of co-processed lactose and microcrystalline cellulose with their physical mixtures in the formulation of folic acid tablets. *Pharm. Dev. Tech.* 2002 (7), s. 79-87. DOI: 10.1081/PDT-120002233.
42. BOLHUIS G. K. and HÖLZER A. W. Lubrication issues in direct compaction. In: ÇELİK M. Ed., *Pharmaceutical powder compaction technology* Vol 197, Informa Healthcare USA, 2nd ed, 2011, s. 205-234. ISBN 9781420089172.