

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE



DIPLOMOVÁ PRÁCE

**Studium vlivu typu směsného suchého pojiva na vlastnosti tablet
dispergovatelných v ústech s léčivý domperidon a lisinopril**

**A study of the influence of co-processed dry binder type on the properties of
orally disintegrating tablets with the drugs domperidone and lisinopril**

Hradec Králové 2022

Kateřina Jáglová

Prohlášení

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem pro 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 24.2.2022

Kateřina Jáglová

Poděkování

„Tímto bych chtěla poděkovat paní doc. PharmDr. Jitce Mužíkové, Ph.D. za odborné vedení, trpělivost, příjemnou spolupráci, cenné připomínky a rady, které mi poskytovala po celou dobu zpracování mé diplomové práce. Také bych chtěla poděkovat Mgr. Thao Tranové za pomoc při realizaci experimentální části práce a za poskytnuté konzultace. Poděkování určitě patří i mojí rodině, která mě po celou dobu studia podporovala.“

OBSAH

1	ABSTRAKT, ABSTRACT	6
2	ZADÁNÍ.....	8
3	ÚVOD	9
4	TEORETICKÁ ČÁST	11
4.1	PERORÁLNÍ TABLETY DISPERGOVATELNÉ V ÚSTECH	11
4.1.1	<i>Metody přípravy</i>	<i>14</i>
4.1.1.1	<i>Přímé lisování.....</i>	<i>16</i>
4.2	SMĚSNÁ SUCHÁ POJIVA	20
4.2.1	<i>Ludiflash[®]</i>	<i>21</i>
4.2.2	<i>Prosolv[®] ODT.....</i>	<i>23</i>
4.2.3	<i>Parteck[®] ODT.....</i>	<i>24</i>
5	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	26
5.1	POUŽITÉ SUROVINY.....	26
5.2	POUŽITÉ PŘÍSTROJE.....	27
5.3	POSTUP PRÁCE.....	29
5.3.1	<i>Příprava tabletovin.....</i>	<i>29</i>
5.3.2	<i>Lisování tablet</i>	<i>31</i>
5.3.3	<i>Energetické hodnocení lisovacího procesu</i>	<i>31</i>
5.3.4	<i>Měření destrukční síly a výpočet hodnoty pevnosti tablet v tahu.....</i>	<i>34</i>
5.3.5	<i>Oděr neobalených tablet.....</i>	<i>35</i>
5.3.6	<i>Zkouška doby rozpadu tablet</i>	<i>36</i>
5.3.7	<i>Stanovení doby smáčení a absorpce vody.....</i>	<i>36</i>
5.3.8	<i>Hodnocení pórovitosti tablet.....</i>	<i>37</i>
5.3.9	<i>Statistické vyhodnocení výsledků</i>	<i>37</i>
6	VÝSLEDKY	38
6.1	VYSVĚTLIVKY K TABULKÁM A GRAFŮM.....	38

6.2	TABULKY.....	40
6.2.1	<i>Energetické hodnocení lisovacího procesu.....</i>	40
6.2.2	<i>Pevnost tablet v tahu.....</i>	42
6.2.3	<i>Oděr tablet.....</i>	46
6.2.4	<i>Doba rozpadu tablet.....</i>	48
6.2.5	<i>Doba smáčení a absorpce tablet.....</i>	49
6.2.6	<i>Pórovitost tablet.....</i>	51
6.3	GRAFY.....	53
7	DISKUSE	58
8	ZÁVĚR	65
9	LITERATURA.....	67

1 Abstrakt, Abstract

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutická technologie
Školitel: doc. PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.
Konzultant: Mgr. Thao Tranová
Student: Kateřina Jáglová
Název diplomové práce: Studium vlivu typu směsného suchého pojiva na vlastnosti tablet dispergovatelných v ústech s léčivy domperidon a lisinopril

Práce se zabývá studiem vlivu typu směsného suchého pojiva na lisovatelnost přímo lisovatelných tabletovin a vlastnosti tablet dispergovatelných v ústech s léčivy domperidon a lisinopril. Testovaná směsná suchá pojiva jsou Ludiflash[®], Prosolv[®] ODT G2 a Parateck[®] ODT. Tabletoviny dále obsahují sladidlo sukralosu v koncentraci 1 % a mazadlo stearan hořečnatý v koncentraci 1 %. Tabletoviny jsou lisovány lisovací silou 3 kN. Lisovatelnost je hodnocena energetickým profilem lisovacího procesu. Testované vlastnosti tablet jsou pevnost v tahu, oděr, doba smáčení, doba rozpadu a pórovitost.

Nejvyšší celkovou energii lisování z placeb vykazoval Parateck[®] ODT, nejnižší Prosolv[®] ODT G2. Hodnoty této energie klesly po přidání léčiv u všech formulací, vyšší vliv měl domperidon. Vyšší pevnost tablet v tahu z placeb vykazoval Prosolv[®] ODT G2 a Parateck[®] ODT, nejnižší Ludiflash[®]. Pevnost tablet klesala s přidavkem domperidonu u všech formulací. Hodnoty oděru tablet korelovaly s hodnotami pevnosti tablet v tahu a splňovaly lékopisný limit do 1 % s výjimkou kombinace Ludiflash[®] + domperidon. Tablety placeba s Ludiflash[®] měly nejkratší dobu rozpadu a smáčení. Po přidání léčiv se prodloužila doba smáčení i rozpadu tablet, vyšší vliv měl lisinopril. Tablety ze všech formulací splňovaly lékopisný limit doby rozpadu do 3 minut. Doba rozpadu a smáčení tablet byla ovlivněna více složením směsného suchého pojiva a typem rozvolňovačla než porozitou tablet.

Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradci Králové

Department of: Pharmaceutical Technology

Mentor: Assoc. Prof. PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.

Consultant: Mgr. Thao Tranová

Student: Kateřina Jáglová

Title of Thesis: A study of the influence of co-processed dry binder type on the properties of orally disintegrating tablets with the drugs domperidone and lisinopril

The study deals with the influence of the type of co-processed dry binder on the compressibility of directly compressible tableting materials and the properties of orodispersible tablets containing the drugs domperidone and lisinopril. The tested co-processed dry binders are Ludiflash[®], Prosolv[®] ODT G2 and Parateck[®] ODT. The tablets further contain 1% sucralose as a sweetener and 1% magnesium stearate as a lubricant. The tablets are compressed by a compression force of 3 kN. The compressibility is evaluated by the energy profile of the compression process. Tensile strength, friability, wetting time, disintegration time, and porosity of tablets are tested.

In the group of placebo, Parateck[®] ODT showed the highest total energy of compression, whereas Prosolv[®] ODT G2 showed the lowest values. The values of this energy decreased with the addition of drugs in all formulations, with domperidone having more significant effect. Tablets containing Prosolv[®] ODT G2 and Parateck[®] ODT showed the higher tensile strength, while Ludiflash[®] tablets had the lowest tensile strength. Domperidone caused a decrease of tensile strength in all formulations. Values of friability correlated with tablet tensile strength values and met the pharmacopoeial limit below 1% (except for Ludiflash[®] + domperidone). Ludiflash[®] placebo tablets had the shortest disintegration and wetting times. Addition of drugs caused the increase of these parameters with a higher effect of lisinopril than domperidone. Tablets from all formulations met the pharmacopoeial disintegration time limit of 3 minutes. The disintegration and wetting time of the tablets were more influenced by the composition of the co-processed dry binder and the type of disintegrant than by the porosity of the tablets.

2 Zadání

Cílem práce bylo studium vlivu typu směsného suchého pojiva na lisovatelnost přímo lisovatelných tabletovin a vlastnosti tablet dispergovatelných v ústech s léčivými domperidon a lisinopril. Testovaná směsná suchá pojiva byla Ludiflash[®], Prosolv[®] ODT G2 a Pardeck[®] ODT. Tabletoviny dále obsahovaly sladidlo sukralosu v koncentraci 1 % a mazadlo stearan hořečnatý v koncentraci 1 %.

Lisovatelnost byla hodnocena energetickým profilem lisovacího procesu. Testované vlastnosti tablet byly pevnost v tahu, oděr, doba smáčení, doba rozpadu a pórovitost.

3 Úvod

Perorální cesta podávání léčiv v pevných lékových formách je považována za zlatý standard ve farmaceutickém průmyslu. Jedná se o nejbezpečnější a nejpohodlnější způsob podání léčiva, který je zároveň pro výrobce ekonomicky nejvýhodnější. Největší nevýhodou běžně užívaných pevných perorálních lékových forem, mezi něž patří kapsle a tablety, jsou problémy s polykáním, zejména jedná-li se o pediatrické či geriatrické pacienty. Právě potíže s polykáním u této skupiny pacientů často vedou k nepravidelnému užívání medikace a narušení jejich léčebného plánu. V posledních letech je kladen větší důraz na vývoj vhodnějších lékových forem se zaměřením na pacienta a jeho pohodlí. V této spojitosti si velkou pozornost získaly tablety dispergovatelné v ústech (ODT). Jedná se o pevné lékové formy, jež se po vložení na jazyk rychle rozpadají přímo v ústech pacienta, obvykle během několika sekund, aniž by bylo potřeba dodatečně zapíjet vodou.^{1,2}

Tablety jsou formulovány tak, aby bylo umožněno rychlé uvolnění léčiva s následnou rychlou dispergací případně rozpouštěním farmakologicky aktivní látky i látky pomocné. Schopnost těchto tablet rozpadnout se v ústech je přisuzována rychlému průniku vody do tablety. Toho lze dosáhnout dostatečně porézní strukturou tablety, použitím ve vodě vysoce rozpustných pomocných látek a vložením superrozvolňovačů do formulace. Jako plniva se proto používají především cukerné alkoholy, převážně mannitol, který je vysoce rozpustný, a navíc vyvolává v ústech chladivý pocit a sladkou chuť, jež může být dále vylepšena přidávkou korigencia chuti.³

Tablety dispergovatelné v ústech se vyrábějí různými metodami. Jednou z nich je metoda přímého lisování, která je nejekonomičtější a nejproduktivnější. Formulace pro přímé lisování obsahují často směsná suchá pojiva, která mají lepší vlastnosti než jednoduchá fyzikální směs jejich výchozích složek. Mezi výhody směsných suchých pojiv patří například lepší lisovatelnost a sypanost. Ve výrobě ODT se využívá ale především jejich multifunkčnosti, neboť obsahují suché pojivo spojené se superrozvolňovačem. Tyto látky se připravují tzv. „co-processingem“,

což zahrnuje koncept zpracování dvou či více pomocných látek do monočásticové struktury látky jedné.^{4,5,6}

Příkladem těchto směsných suchých poživ jsou i firemní produkty Ludiflash[®], Prosolv[®] ODT G2 a Pardeck[®] ODT. Studium formulací těchto směsných suchých poživ s léčivými domperidon a lisinopril se stalo náplní této diplomové práce.^{7,8,9}

4 Teoretická část

4.1 Perorální tablety dispergovatelné v ústech

Charakteristika

Perorální tablety dispergovatelné v ústech (ODT), jsou definovány v Českém lékopise 2017 jako neobalené tablety, které se po vložení do úst rychle dispergují ještě před jejich spolknutím. Dle lékopisu se jedná o perorální tablety dispergovatelné v ústech, jestliže se rozpadají do 3 minut.¹⁰

Centrum pro hodnocení a výzkum léčiv (CDER), patřící pod americký úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) definuje orálně dispergovatelné tablety, jako pevnou dávkovou formu obsahující léčivé látky, která se po vložení na jazyk rychle rozpadne, obvykle v řádu několika sekund.¹¹

Tablety dispergovatelné v ústech lze spolknout bez potřeby dodatečného zapití vodou. K rozpadu tablety dochází okamžitě po kontaktu se slinami, což má za následek rychlejší uvolňování léčiv v dutině ústní.^{1, 11, 12, 13}

Rychlá dezintegrační vlastnost tablety je způsobena rychlým vniknutím vody do matrice tablety, což je dáno vysokou porézní strukturou anebo obsahem superrozvolňovačů. Základní podmínkou rychlého rozpadu je tedy maximalizace porézní struktury tablety, začlenění vhodného rozvolňovače, a použití ve vodě vysoce rozpustných pomocných látek.^{1, 2, 3}

Pomocné látky by měly také mít neutrální nebo alespoň akceptovatelnou chuť. Mezi základní pomocné látky těchto tablet patří plniva, rozvolňovač/superrozvolňovač, korigencia chuti (cukry, sladidla, aroma).¹⁴

Tablety dispergovatelné v ústech jsou preferovanou alternativou ke konvenčním tabletám a tobolkám díky lepšímu compliance pacienta. Mnoho pacientů má obtíže polykat tvrdé tablety nebo želatinové tobolky a v důsledku toho neužívají léky podle předpisu. Proto byla vyvinuta tato léková forma, která je primárně určena pro pediatrické a geriatrické pacienty, pacienty upoutané na lůžko nebo mentálně postižené, pacienty v psychiatrických zařízeních, kteří by se mohli

pokusit skrýt konvenční tabletu pod jazyk, aby se tak vyhnuli své denní dávce léčiva. Dále je vhodná pro pacienty s přetrvávající nevolností, například po radiační terapii, kterým je příliš nevolno na to, aby spolkli klasickou tabletu. Tuto lékovou formu přivítají i pacienti, kteří nemají dostatečný přístup k vodě, například během cestování.^{2, 11, 13, 15}

Rychle se rozpadající tablety mají výhody pevných lékových formulací, mezi něž patří především dobrá stabilita, dále přesné dávkování, snadná výroba, malá velikost balení a snadná manipulace pacientem. Mají také výhody kapalných lékových forem, a to konkrétně snadné podávání a nulové riziko udušení v důsledku obstrukce dýchacích cest, rychlejší dostupnost léčiva. Nesporně, ale největší výhoda této pevné lékové formy spočívá v možnosti podání bez vody kdykoli a kdekoli. Také dobrý pocit v ústech a chuť ODT, kterých lze dosáhnout vhodnými pomocnými látkami, zlepšuje vnímání léku pacienty.^{3, 12, 13}

Vědci zformulovali ODT pro různé kategorie léčiv používaných k terapii, u kterých je, k dosažení požadované farmakologické odpovědi, vyžadována rychlá maximální plazmatická koncentrace. Tyto kategorie léčiv zahrnují například neuroleptika, analgetika, antialergika, antiepileptika, anxiolytika, sedativa, hypnotika, kardiovaskulární léčiva.³

Nevhodná je tato léková formulace u pacientů s poruchou tvorby slin a pacientů užívajících léky s anticholinergními vlastnostmi, z důvodu jejich vedlejšího účinku, kterým je právě snížená tvorba slin. Tablety nemají vždy dostatečnou mechanickou pevnost a je vyžadována opatrná manipulace. Jsou také velmi citlivé na podmínky okolního prostředí, jako je vlhkost. Proto musejí být uchovávány v suchu. Nejsou tedy vždy vhodné pro balení do běžných vícedávkových vytlačovacích blistrů nebo lahví. Některé vyžadují speciální vícevrstevné obaly pro zachování stability. Tablety mohou zanechávat nepříjemnou pachut' nebo dráždivost v ústech, pokud nejsou správně zformulovány.^{1, 12, 14, 16}

Všechna léčiva nelze zabudovat do formy ODT. Ideální vlastnosti léčiva pro tuto aplikaci jsou: ^{14, 16}

- dobrá rozpustnost ve vodě a slinách
- nepřítomnost hořké chuti
- dávka nižší než 20 mg
- malá až střední molekulová hmotnost
- léčivo je částečně neionizované při pH ústní dutiny
- schopnost pronikat alespoň z části tkání ústní sliznice

Pro ODT není vhodné zabudovat léčiva s těmito vlastnostmi: ^{14, 16}

- krátký biologický poločas a časté dávkování
- velmi hořká nebo jinak nepříjemná chuť, protože nelze dosáhnout maskování chuti
- vyžadují řízené nebo postupné uvolňování
- kombinace s anticholinergiky

Tablety dispergovatelné v ústech se od klasických tablet liší v biologické dostupnosti. Klasické tablety jsou ve styku s ústní sliznicí jen velmi krátkou dobu, neboť většina absorpce se děje v žaludku a ve střevě. U ODT však dochází již k částečné absorpci léčiva do krevního oběhu z úst, hltanu a jícnu. Tím tedy dochází k obejití „first-pass“ efektu. To má za následek zvýšenou biologickou dostupnost léčiva a také rychlý nástup medikamentózní terapie. Vzhledem ke zvýšené biologické dostupnosti je tedy možné podávat nižší dávky léčiva oproti konvenčním lékovým formám. ^{2, 13, 15, 17}

Shrnutí základních rozdílů mezi konvenčními tabletami a formulacemi ODT je uvedeno v tabulce č. 1.

	Konvenční tablety	ODT
Doba rozpadu	max. 15 min u nepotahovaných tablet	max. 3 minuty
Snadnost užití	voda je nezbytná	voda není nezbytná
Biologická dostupnost	pomalá	rychlá
Obal	klasický	složitější s ochranou funkcí proti vlhkosti a pohybu tablety
Stabilita	méně ovlivněna faktory prostředí	více ovlivněna faktory prostředí
Superrozvolňovač	nejsou nezbytná	jsou nezbytná
Množství účinné látky	vyšší	nižší
Chuť	může být hořká	sladká, případně upravená aromaty

Tabulka č. 1 Rozdíl mezi konvenčními tabletami a ODT ⁴

4.1.1 Metody přípravy

Tablety dispergovatelné v ústech se připravují na základě speciálních technologií, které lze rozdělit do dvou základních skupin. Jedná se o konvenční a patentované technologie. Každá z metod má své výhody a omezení.^{4,18}

Konvenční způsoby výroby ODT zahrnují techniku lyofilizace, přímého lisování, tvarování. Méně častými metodami jsou sublimace, extruze.⁴

Lyofilizace

Lyofilizace je proces, při kterém voda po zmrazení z produktu sublimuje. Účinná látka se rozpustí ve vodném roztoku, který se přenesení do předem vytvarovaných blistrových obalů. Ty procházejí mrazicím tunelem s kapalným dusíkem, kde dochází ke zmrazení roztoku léčiva. Nakonec jsou umístěny do mrazicích skříní, kde dochází k dokončení procesu. Výsledkem je rychle rozpustná (<5 s) a vysoce porézní amorfni struktura tablety. Takto vyrobené tablety mají lepší absorpci a zvýšenou biologickou dostupnost. Nevýhodou je, že se jedná o relativně nákladný a časově náročný proces. Produkty mají velmi špatnou fyzikální odolnost. Jsou málo stabilní, velmi citlivé na vlhkost a křehké, takže běžné obaly jsou nevhodné.^{3,4,12}

Patentované technologie založené na lyofilizaci jsou například Zydis[®], QuickSolv[®], Lyoc[®].¹⁹

Přímé lisování

Jedná se o nejjednodušší a nákladově nejefektivnější výrobu tablet. Během tohoto procesu dochází ke kompresi tabletoviny bez předchozí granulace. Často se používají sprejově sušené pomocné látky, které poskytují více porézní strukturu. Patentované technologie jsou například Orasolv[®], Durasolv[®], WowTab[®], FlashTab[®].^{5, 19} Podrobněji je tato metoda popsána v kapitole 4.1.1.1 Přímé lisování.

Tvarování

Technologie založená na tvarování využívá dva základní technologické postupy – tvarování lisováním a tvarování za tepla.¹²

Metoda tvarování lisováním spočívá v lisování zvlhčené práškové směsi hydroalkoholickým rozpouštědlem. Získaná směs se formuje do tablet za nízkého tlaku. Použité rozpouštědlo je poté z tablet odstraněno sušením na vzduchu. Takto vyrobené tablety jsou méně kompaktní než komprimované tablety a mají vysoce porézní strukturu, která je zodpovědná za rychlý rozpad tablety. Výhodou této metody je rychlé rozpouštění (5-15 s).^{4, 12}

Proces tepelného tvarování zahrnuje přípravu suspenze, která obsahuje léčivo, agar a cukr (např. laktosa, mannitol). Takto připravená suspenze se vylije do blistrů a tuhne při pokojové teplotě za vzniku gelovité struktury, která se suší při 30°C ve vakuu. Vzniklé tablety mají nízkou mechanickou odolnost, proto je nutné přidat další pomocné látky (pojivo), aby byla pevnost zvýšena.¹²

Patentovaná technologie založená na tvarování za tepla

FlashDose[®] - Technologie cukrové vaty

Název této metody vychází z použití unikátního rotačního mechanismu k výrobě vláknité krystalické struktury, která připomíná cukrovou vatu. Technologie cukrové vaty zahrnuje tvorbu matrice polysacharidů/sacharidů současným působením bleskového tání a rotace. Vzniklá matrice je z části rekrystalizována,

čímž jsou zajištěny lepší tokové vlastnosti a lisovatelnost. Poté je matrice rozemleta a smíchána s účinnými a pomocnými látkami, a nakonec lisována do tablet. Tablety připravené touto metodou mohou obsahovat vyšší dávky účinné látky a mají dobrou mechanickou pevnost.^{12, 15, 20}

Sublimace

V této metodě se mísí léčivo s rychle těkavou složkou, jako je močovina, kafr nebo mentol. Připravená směs se lisuje do tablet. Těkavý materiál se poté odstraní sublimací a zbývající hmota má vysoce porézní strukturu. Vzniklé tablety mají dobrou mechanickou pevnost. Nevýhodou je, že tuto metodu není možné použít pro těkavé a na teplo citlivé účinné látky. Takto vyrobené tablety se obvykle rozpadají během 10-20 sekund.^{3, 4}

Extruze

Podstatou této technologie je změkčování práškové směsi pomocí ve vodě rozpustných rozpouštědel, jako je polyethylenglykol a ethanol. Změkčená směs je následně vytlačena přes extruder nebo injekční stříkačku do válce, s cílem získat válcovitý tvar formulace. Pomocí zahřáté čepele je rozdělena na rovnoměrné segmenty a tím vzniknou jednotlivé tablety.^{3, 20}

4.1.1.1 Přímé lisování

Metoda přímého lisování je běžně používanou metodou ve farmaceutickém průmyslu pro výrobu ODT ve velkém měřítku. Jedná se o metodu zahrnující nákladově nejefektivnější a nejjednodušší technologii výroby tablet. Tento způsob výroby ODT využívá konvenční vybavení, běžně dostupné pomocné látky a vyžaduje menší počet výrobních kroků. U této metody nedochází k předchozí úpravě práškových směsí mokrou ani suchou granulací. Během procesu přímého lisování dochází jednoduše ke kompresi tabletoviny, která je tvořená směsí suchých prášků. Tato směs obsahuje jak farmakologicky aktivní látku/látky, tak i jednu či více pomocných látek. Pomocnými látkami jsou suchá pojiva, rozvolňovadla/superrozvolňovadla, mazadla a korigencia chuti.^{3, 4, 5, 11, 21, 22}

Tablety zhotovené tímto způsobem se zpravidla vyznačují dobrými mechanickými vlastnostmi, mezi něž patří pevnost a oděr.²¹

Jako superrozvolňovadla jsou označovány látky, jež usnadňují rozpad tablety po styku s tekutinou na menší částice a přispívají k rychlejšímu uvolnění farmakologicky aktivní látky. Doba rozpadu je závislá na typu i koncentraci superrozvolňovadla, zásadní je tedy optimální volba. Obvykle postačují nízké koncentrace v rozmezí 1-10 %. Příkladem je kros повідon a sodná sůl kroskarmelosy.^{4,6}

Suchá pojiva jsou základními pomocnými látkami v procesu přímého lisování. Plní úlohu jak plniva, tak i pojiva. Excipienty na bázi cukru, jako je mannitol, sorbitol a laktosa se běžně užívají jako složka suchých pojiv, pro jejich vysokou rozpustnost ve vodě a dobré vlastnosti maskující chuť.^{19,23}

Lisovací proces probíhá v několika krocích^{6,24}

1. Přeskupení částic – částice se pohybují v dutině matrice tak, aby vyplnily prázdné prostory vyskytující se mezi nimi.
2. Zhutnění – dochází zde k prostorovému přeuspořádání částic, vyplnění interpartikulárních prostorů, ale pevný výlisek ještě nevzniká.
3. Deformace – částice už nejsou schopny se dále přeskupovat a materiál se začne pružně deformovat. Při překročení meze pružnosti materiálu dochází k jeho deformaci dvěma mechanismy, a to buď plasticky nebo fragmentací. Může nastat jakýkoli z těchto mechanismů. Závisí to na materiálových charakteristikách, rychlosti zhutňování, zhutňovacím tlaku a velikosti částic.
4. Relaxace – jedná se o poslední fázi lisovacího procesu, která nastává po ukončení působení lisovací síly na výlisek (při vysouvání lisovacího trnu z matrice). Jestliže však tyto elastické síly překročí pevnost tablety v tahu, pak dojde k selhání integrity tablety.

Výhody přímého lisování: ^{22, 24}

- ekonomicky nejvýhodnější metoda – méně jednotkových operací, menší počet přístrojů, nižší spotřeba energie, méně prostoru, času i práce
- vyšší stabilita léčiva – eliminace vlhčení a sušení
- pravděpodobnost změny disolučních profilů tablet při jejich skladování je méně častá
- rychlý rozpad tablet na primární částice
- menší množství pomocných látek

Omezení přímého lisování: ^{19, 22, 24}

- možný výskyt segregace jednotlivých složek na základě různé hustoty – kolísání obsahové a hmotnostní stejnoměrnosti
- limitovaný obsah účinné látky v tableti
- léčivo se špatnými tokovými vlastnostmi a/nebo nízkou sypnou hustotou nelze zpracovat metodou přímého lisování
- citlivost na přídavek mazadel
- vysoké nároky na pomocné látky a jejich vysoká cena

Patentované technologie založené na přímém lisování

Orasolv[®]

Pomocí technologie Orasolv[®] byla vyvinuta první rychle se rozpadající léková forma patentovaná společností CIMA Labs Inc. K maskování chuti účinné látky se používají šumivé přísady, které zajišťují příjemný pocit v ústech a rychlou dobu rozpadu. Tablety jsou lisovány za nízkého lisovacího tlaku k další podpoře rychlého rozpadu. Tato doba je obvykle kratší než 40 s. Hlavní nevýhodou této technologie je nízká mechanická pevnost. A právě kvůli měkké a křehké povaze tablet Orasolv[®], byl vyvinut speciální obal, který je známý jako PackSolv[®]. Tento obal zabraňuje vertikálnímu pohybu tablety a chrání ji tedy před jejím zničením během přepravy a skladování, zároveň ale také zabraňuje průniku světla a vlhkosti. ^{13, 15, 25, 26}

Durasolv[®]

Technologie Durasolv[®] je další technologií rychle se rozpadajících tablet patentovanou společností CIMA Labs Inc. Tablety jsou připraveny obdobným způsobem jako tablety Orasolv[®], ale mají mnohem vyšší mechanickou pevnost. To je zajištěno použitím vyšších lisovacích tlaků během jejich výroby. Tablety jsou natolik odolné, že je možné je zabalit do tradičních blistrových obalů nebo lahvíček. Výrobní náklady jsou tedy výrazně nižší. Doba rozpadu je obvykle kratší než 50 s. Nevýhoda této metody spočívá v limitaci obsahu účinné látky, kterou lze při výrobě tablet použít a to do 500 mg.^{15, 26, 27}

Klíčovými složkami v této formulaci jsou nepřímo lisovatelná plniva a kluzné látky. Tato nepřímo lisovatelná plniva jako je dextrosa, mannitol, sorbitol, laktosa a sacharosa mají velikost částic v rozmezí 20-65 μm (u přímo lisovatelných plniv je to více než 100 μm) a představují 60-95 % celkové hmotnosti tablety.¹³

Wowtab[®]

WOW v patentovaném názvu technologie Wowtab[®] je zkratkou pro „without water“ – bez vody. Tato technologie je založena na principu smísení léčivé látky a špatně lisovatelných, ale dobře rozpustných sacharidů, jako jsou některé formy laktosy, sacharosy nebo glukosy. Poté následuje granulace s dobře lisovatelnými sacharidy, mezi něž můžeme řadit například maltosu, sorbitol nebo mannitol. Nakonec je směs lisována s využitím nízkého lisovacího tlaku. Vznikají tablety s adekvátní pevností a rychlým rozpadem v ústech. Není možné použít pouze jeden sacharid, protože při použití pouze jednoho sacharidu ať už s dobrou či špatnou lisovatelností, nelze současně dosáhnout obou požadovaných vlastností – dostatečná pevnost a rychlý rozpad. Proto je nezbytná kombinace dvou různých typů sacharidů.^{2, 13, 19}

Flashtab[®]

Technologie FlashTab[®] je patentovanou technologií firmy Ethypharm. Při této metodě jsou tablety zhotovovány lisováním granulovaných pomocných látek. Používané pomocné látky jsou téměř stejné jako při lisování běžných tablet. Příkladem pomocných látek je celulóza, škrob případně i přímo lisovatelné cukry. Vyrobene tablety mají uspokojivou pevnost a rozpadají se v ústech během jedné minuty.¹³

4.2 Směsná suchá pojiva

Směsná suchá pojiva se ve farmaceutickém průmyslu objevila na konci 80. let 20. století. Přípravují se tzv. „co-processingem“, tedy spoluzpracováním. Jedná se o koncept zpracování dvou či více pomocných látek. Podstatou je začlenění jedné pomocné látky do sktruktury částic jiné pomocné látky, za použití vhodného procesu, např. sprejového sušení, vlhké granulace nebo ko-krystalizace. Během „co-processingu“ dochází k modifikaci fyzikálních vlastností, beze změny chemické struktury. Výsledkem jsou pomocné látky (směsná suchá pojiva) s lepšími vlastnostmi, než mají jednoduché fyzikální směsi jejich výchozích složek.^{5, 28, 29, 30}

Směsná suchá pojiva byla vyvinuta především pro řešení problémů sypnosti, lisovatelnosti a dezintegračního potenciálu. Zvolená kombinace pomocných látek, které se mají spoluzpracovávat, by se měla vzájemně doplňovat, aby byly minimalizovány nežádoucí vlastnosti jednotlivých složek a zároveň zachovány nebo zlepšeny jejich vlastnosti žádoucí.²⁸

Směsné suché pojivo se obvykle skládá z větší části křehkého materiálu, jako jsou cukry (laktosa) a z menší části plastického materiálu, jako je mikrokrytalická celulóza. Použití společně zpracovaných suchých pojiv kombinuje výhody vlhké granulace s přímým lisováním.²⁹

Výhody směsných suchých pojiv: ^{28, 31, 32}

- lepší tokové vlastnosti
- lepší lisovatelnost
- vyšší diluční potenciál
- snížená citlivost na mazadlo
- nižší náklady na výrobu tablet
- multifunkčnost

Omezení směsných suchých pojiv: ^{28, 29}

- poměr pomocných látek ve směsi je fixní a při vývoji nové formulace nemusí být vždy optimální
- nemají svou monografii v lékopise
- vysoká cena

Právě multifunkční směsná suchá pojiva jsou využívána ve výrobě ODT. Hlavní jejich složkou je mannitol a superrozvolňovadlo. Příklady těchto látek jsou Ludiflash[®], Prosolv[®] ODT G2 a Parateck[®] ODT. ^{5, 32, 33, 34} Tyto látky byly použity v této práci a jejich detailnější popis je uveden v kapitolách 4.2.1, 4.2.2, 4.2.3.

4.2.1 Ludiflash[®]

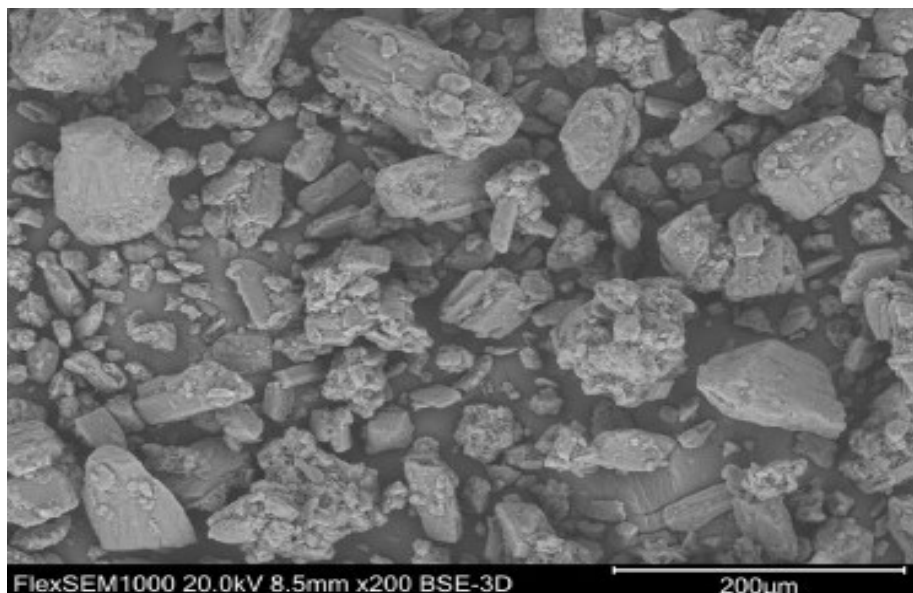
Ludiflash[®] patří mezi směsná suchá pojiva vyrobená společností BASF, sídlící v Německu. Přípravek je určen pro výrobu rychle se rozpadajících orálních lékových forem metodou přímého lisování. Jedná se o formulaci skládající se ze tří složek. ⁸

Ludiflash[®] obsahuje: ^{33, 34}

- 90 % mannitolu
- 5 % krospovidonu
- 5 % polyvinylacetátu

Ludiflash[®] je světlý až téměř bílý prášek s dobrými tokovými vlastnostmi. Sypná hustota je 0,42 - 0,58 g/ml. ⁸

Distribuce velikosti částic: > 0,400 mm	max. 20 %
< 0,200 mm	max. 90 %, min. 45 %
< 0,063 mm	max. 45 %, min. 15 %



Obr. č. 1: Ludiflash[®], zvětšení 200x³³

Mannitol plní funkci rychle rozpustného plniva s jemně nasládlou chutí. Kros повідon je superrozvolňovadlo, způsobující rychlý rozpad tablety v přítomnosti velmi malého množství tekutiny a zajišťuje hladký a krémový pocit v ústech. Polyvinylacetát je začleněn do systému jako Kollicoat[®] SR 30D (polyvinylacetátová disperze stabilizovaná povidonem) a má funkci hydrofobního pojiva.^{8,35}

Výhodou směsného suchého pojiva Ludiflash[®] jsou nižší náklady na výrobu, neboť je multifunkční. Ludiflash[®] představuje systém „All-in-one“, tedy plnivo, pojivo a rozvolňovadlo v jednom. Lze ho snadno zpracovat, neboť má dobré tokové vlastnosti, minimálně absorbuje vodu, má vysokou soudržnost a nedochází k segregaci účinných látek. Vzniklé tablety mají vysokou pevnost, dobrou stabilitu a nízký oděr. Nevyžadují žádné zvláštní zacházení, lze je balit do konvenčních obalů. Ludiflash[®] je extrémně univerzální a je kompatibilní se všemi konvenčními výrobními zařízeními.³⁵

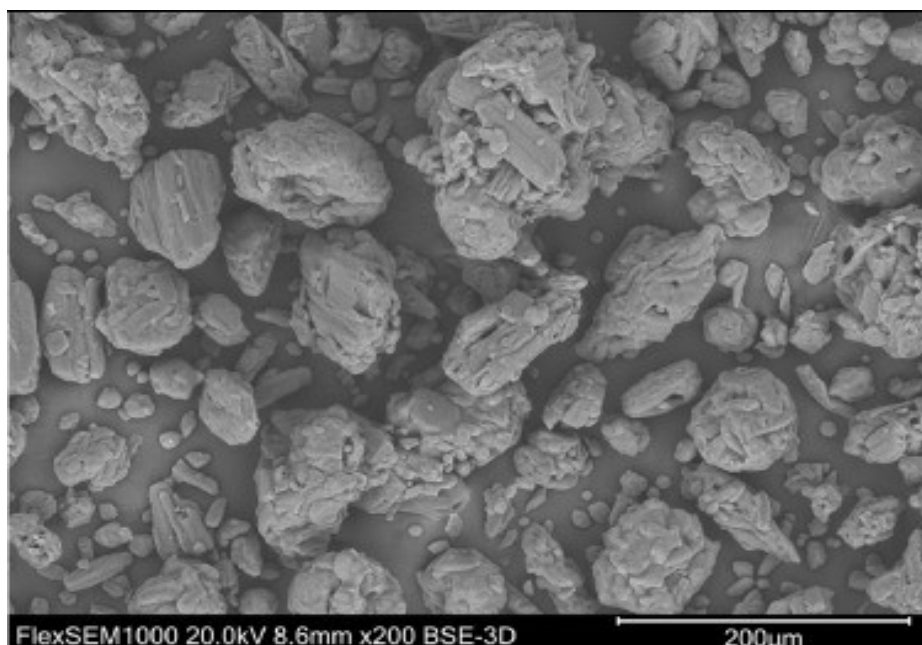
4.2.2 Prosolv[®] ODT G2

Prosolv[®] ODT G2 je příkladem směsného suchého pojiva odvozeného z patentované technologie Prosolv[®] vyrobené společností JRS Pharma, která sídlí v Německu. Jedná se o vysoce funkční pomocnou látku určenou pro přímé lisování tablet rozpadajících se v ústech. Připravuje se „co-processingem“ pěti pomocných látek.⁷

Prosolv[®] ODT G2 obsahuje:^{33, 34}

- 15-30 % mikrokrystalické celulosy (MCC)
- 60-70 % mannitolu
- 4-6 % fruktosy
- 4-6 % krospovidonu
- 1,5-2,5 % koloidního SiO₂

Jedná se o bílý prášek s průměrnou velikostí částic 40-80 μm a sypnou hustotou 0,45-0,65 g/ml, který vykazuje vynikající tokové vlastnosti.⁷



Obr. č. 2: Prosolv[®] ODT G2, zvětšení 200x³³

Mannitol a fruktosa mají ve směsi funkci suchého pojiva, navíc mannitol má sladkou chuť a vytváří chladivý pocit v ústech. Mikrokrystalická celulóza funguje jako rozvolňovadlo a látka, která zlepšuje lisovatelnost tabletoviny. Krospondon funguje jako superrozvolňovadlo zajišťující rychlý rozpad tablety. Koloidní SiO₂ je kluzná látka, které zlepšuje tokové vlastnosti tabletoviny.^{3,24}

Výhodou koprocesovaného suchého pojiva Prosolv[®] ODT G2 je především jednoduchost použití. Má vynikající vlastnosti zajišťující rovnoměrnost obsahu během mísení a nevyžaduje přidání žádných dalších pojiv nebo rozvolňovadel. V ústech zprostředkovává příjemný a chladivý pocit, čímž zajišťuje vysokou compliance pacienta.⁷

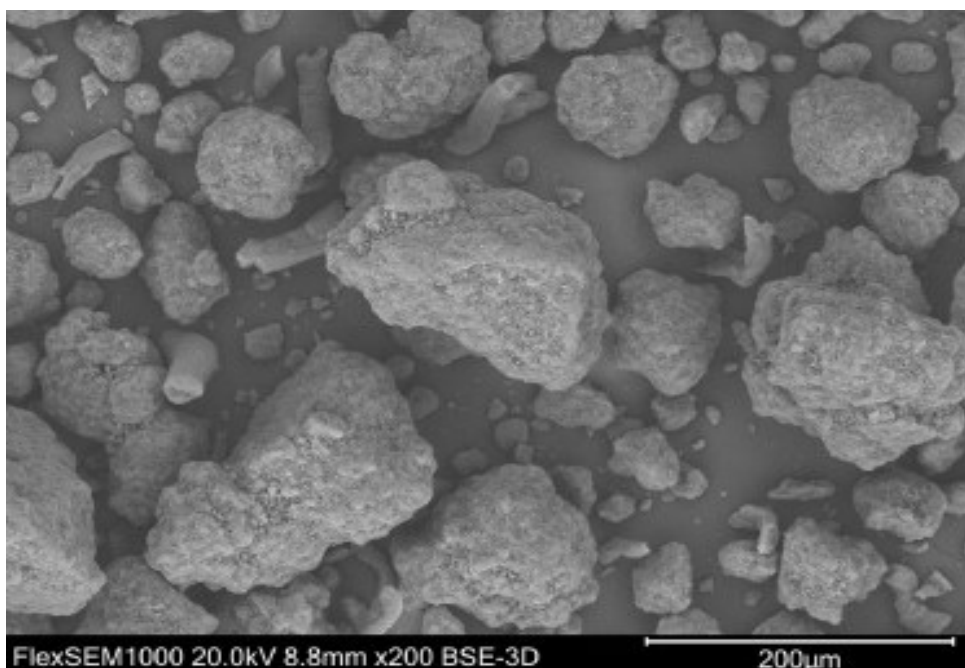
4.2.3 Parteck[®] ODT

Parteck[®] ODT je příkladem směsného suchého pojiva vyrobeného společností Merck KGaA, se sídlem v Německu. Je určen k výrobě tablet s vysokou pevností metodou přímého lisování. Jedná se o kombinaci 2 pomocných látek.⁹

Parteck[®] ODT obsahuje:^{33,34}

- 90-95 % mannitolu
- 3-7 % sodné soli kroskarmelosy

Parteck[®] ODT je bílý, bezbarvý, sypký a málo hygroskopický prášek se sypnou hustotou 0,55-0,65 g/ml a setřesnou hustotou 0,70-0,80 g/ml. Velikosti částic se pohybuje v rozsahu 70-120 μm.⁹



Obr. č. 3 Parateck[®] ODT, zvětšení 200x³³

Mannitol má funkci suchého pojiva. Jedná se o cukerný alkohol sladké chuti, který vytváří chladivý pocit v ústech. Sodná sůl kroskarmelosy plní úlohu superrozvolňovačla a je tedy zodpovědná za rychlý rozpad tablet.³

Výhodou tohoto koprocesovaného suchého pojiva Parateck[®] ODT je vyšší diluční potenciál – účinná látka může tvořit až 50 % celkové hmotnosti. Dále vysoká pevnost tablet i za nízkého lisovacího tlaku, rychlý rozpad a rozpouštění výsledných tablet. Parateck[®] ODT zprostředkovává sladký pocit v ústech a příjemnou chuť, čímž zvyšuje compliance pacienta k léčbě.^{3,9}

5 Experimentální část

5.1 Použité suroviny

Domperidon

Výrobce: Sri Krishna Pharmaceuticals, Indie

Č. šarže: 18/19-B10-068247

Velikost částic: Dv (10) 3,17 μm; Dv (50) 10,9 μm; Dv (90) 40,2 μm

Lisinopril

Výrobce: Merck KGaA, SRN

Č. šarže: LRAC5649

Velikost částic: Dv (10) 2,36 μm; Dv (50) 12,8 μm; Dv (90) 152 μm

Ludiflash[®]

Výrobce: BASF, SRN

Č. šarže: 78295888Q0

směsné suché pojivo obsahující 90 % mannitolu, 5 % krosповidonu a 5 % polyvinylacetátu

Prosolv[®] ODT G2

Výrobce: JRS PHARMA, SRN

Č. šarže: Q2C2OL18

směsné suché pojivo obsahující 60-70 % mannitolu, 15-30 % mikrokrystalické celulosy, 4-6 % krosповidonu, 4-6 % fruktosy a 1,5-2,5 % koloidního SiO₂

Parteck[®] ODT

Výrobce: Merck KGaA, SRN

Č. šarže: F 1889390 624

směsné suché pojivo obsahující 90-95 % mannitolu a 3-7 % sodné soli kroskarmelosy

Stearan hořecnatý

Výrobce: Acros Organics, USA

Č. šarže: A 011241701

Sukralosa

Výrobce: Merisant – CzechPak Manufacturing, s.r.o., ČR

Č. šarže: 201905048

5.2 Použité přístroje

Analytické váhy AND HR-120

Výrobce: A&D Company, Limited, Japonsko

Maximální váživost do 120 g

Citlivost 0,1 mg (0,0001g)

Digitální váhy MXX-2001

Výrobce: Denver Instrument, USA

Maximální váživost do 2000 g

Citlivost 0,1 g

Mísíč Turbula T 2 F

Výrobce: Maschinenfabrik, Švýcarsko

Mísíč turbula T 2 F umožňuje 3D mísení práškovitých látek. Mísení probíhá v nádobě s maximálním objemem 2l, která je upevněna soustavou gumových kroužků v upínacím koši. Je možné nastavit rychlost a čas míchání (kmity/min).

Materiálové testovací zařízení T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell

Výrobce: Zwick GmbH & Co., SRN

Materiálové testovací zařízení lze využít k vylišování tablet a je schopno vyvinout maximální sílu v tahu i tlaku 50 kN. Skládá se ze spodní stacionární a horní

pohyblivé čelisti. Tablety jsou lisovány s využitím speciální kovové matrice tvořené horním a dolním lisovacím trnem. Zařízení je propojeno s počítačovým programem testExpert V 9,01, který umožňuje nastavit lisovací parametry a slouží též k vyhodnocení výstupních parametrů lisování.

Schleunigerův přístroj pro měření pevnosti a rozměrů tablet Tablet Tester M8

Výrobce: K. Schleuniger, Švýcarsko

Schleunigerův přístroj slouží ke stanovení destrukční síly. Kromě jiného lze na něm změřit také výšku a průměr tablet. Zároveň také umožňuje změřit sílu potřebnou k rozdrobení tablety tzv. destrukční sílu. Přístroj se skládá ze dvou čelistí, které jsou umístěny proti sobě. Jedna čelist je stacionární a druhá pohyblivá. Po vložení tablety mezi čelisti se začne pohyblivá část pohybovat k nepohyblivé a dojde ke změření rozměrů tablety a destrukční síly. Na základě získaných parametrů je možné vypočítat pevnost tablet v tahu.

Přístroj pro měření oděru tablet Friabilátor Sotax FT2

Výrobce: Sotax AG, Švýcarsko

Přístroj slouží ke stanovení úbytku hmotnosti tablet vlivem mechanického namáhání. Skládá se z průhledného antistatického plastového bubínku s přepážkou a pohonné jednotky (25 ± 1 otáčka za minutu).

Přístroj na stanovení doby rozpadu tablet Sotax Pharmatron DisiTest 50

Výrobce: Sotax AG, Švýcarsko

Přístroj Sotax Pharmatron DisiTest 50 slouží ke stanovení doby rozpadu tablet. Součástí přístroje je košíček, který je upevněn pomocí magnetu na závěsné zařízení. Médium v kádince je temperováno na požadovanou teplotu pomocí indukce. Doba rozpadu tablet je detekována elektronicky, čímž je eliminována chyba při vizuální detekci pracovníkem.

5.3 Postup práce

Nejprve byly připraveny tabletoviny s využitím mísícího zařízení Turbula T 2 F a z nich byly následně pomocí materiálového testovacího zařízení T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell vylisovány tablety. Během lisovacího procesu byl zaznamenáván energetický profil lisovacího procesu, a to prostřednictvím počítačového programu testXpert V 9,01, jenž je propojen s lisovacím zařízením. Nejméně po 24 hodinách byly tablety hodnoceny z několika hledisek. Testována byla destrukční síla, pomocí Schleunigerova přístroje pro měření pevnosti a rozměrů tablet Tablet Tester M8, a vypočítána pevnost tablet v tahu. Dále byl zjišťován oděr pomocí přístroje Friabilátor Sotax FT2 a doba rozpadu s využitím zařízení Sotax Pharmatron DisiTest 50. Testována byla také smáčivost tablet a absorpce vody. Výpočtem byla hodnocena porozita tablet. Všechny naměřené a vypočítané parametry byly zaznamenány do tabulek a statisticky a graficky zpracovány pomocí počítačovému programu Microsoft Office Excel.

5.3.1 Příprava tabletovin

Celkem bylo připraveno 9 tabletovin jejichž složení je uvedeno v tabulce č. 1. Celkové množství každé připravované tabletoviny bylo 10 g a všechny byly míseny rychlostí 34 kmitů/min.

Nejprve byly připraveny tabletoviny placeb. Do opodeldočky bylo k polovině stanoveného množství směšného suchého pojiva (SSP) 4,9 g přidáno 0,1 g sukralosy. Následně byla opodeldočka umístěna do mísícího zařízení Turbula T 2 F, kde byla mísená po dobu 2 minut. Poté byla ke směsi přidána druhá polovina SSP 4,9 g a mísená další 2 minuty. V posledním kroku bylo přidáno 0,1 g stearanu hořečnatého a mísení probíhalo opět 2 minuty. Mísení tabletovin s léčivou probíhalo ve 2 dílčích krocích. Stanovené množství SSP 8,8 g bylo rozděleno na 2 stejné části, které byly naváženy do 2 opodeldoček. Do jedné byl k SSP přidán 1 g léčiva a do druhé 0,1 g sukralosy. Obě opodeldočky byly vloženy do mísícího zařízení Turbula T 2 F, kde byly míseny po dobu 2 minut. Poté byly obsahy obou opodeldoček spojeny a míseny další 3 minuty. Na závěr bylo ke směsi SSP s léčivem a sukralosou přidáno 0,1 g stearanu hořečnatého a mísení probíhalo po dobu dalších 2 minut.

Tabulka č. 1 – Složení tabletovin

Tabletovina	LUD [%]	PRO [%]	PAR [%]	LIS [%]	DOM [%]	Su [%]	MgSt [%]
LUD PL	98					1	1
LUD + LIS	88			10		1	1
LUD + DOM	88				10	1	1
PRO PL		98				1	1
PRO + LIS		88		10		1	1
PRO + DOM		88			10	1	1
PAR PL			98			1	1
PAR + LIS			88	10		1	1
PAR + DOM			88		10	1	1

Vysvětlivky k tabulce č.1

PL – placebo, LUD – Ludiflash[®], PRO – Prosolv[®] ODT G2, PAR – Parteck[®] ODT, LIS – lisinopril, DOM – domperidon, Su – sukralosa, MgSt – stearan hořečnatý

5.3.2 Lisování tablet

Tablety byly lisovány na materiálovém testovacím zařízení T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell s využitím speciální kovové matrice tvořené horním a dolním lisovacím trnem. Na přípravu jedné tablety činila navážka $0,1000 \pm 0,0010$ g tabletoviny. Jednotlivé navážky byly navažovány na lékárenské karty na analytických vahách AND HR-120 a kvantitativně přenášeny do vyčištěné kovové matrice o průměru 7 mm. Před naplněním byl do matrice zasunut dolní trn. Pro zajištění minimálních ztrát tabletoviny se při plnění matrice používal štěteček. Po nasypání tabletoviny do matrice byl vložen horní trn a tabletovina v matrici byla pomocí jednoho lehkého úderu sklepnuta o pracovní desku. Následně byla matrice položena na dolní čelist lisovacího přístroje.

Před lisováním byly vždy v počítači nastaveny lisovací parametry s využitím programu testXpert V 9,01, které byly pro všechna lisování stejná. Hodnota lisovací síly byla 3 kN a předzatížení 2 N. Vzdálenost čelistí byla nastavena na hodnotu 107 mm. Rychlost lisovacího procesu byla 40 mm/min.

Po vylisování tablety byl z matrice vysunut dolní lisovací trn a zatlačením na horní lisovací trn byla tableta z matrice vytlačena. Po každém lisování byla matrice vyčištěna gázou. Z každé tabletoviny bylo připraveno 80 tablet.

5.3.3 Energetické hodnocení lisovacího procesu

Průběh lisování a energetický profil lisovacího procesu byl zaznamenán prostřednictvím počítačového programu testXpert V 9,01, jenž byl propojen přímo s lisovacím zařízením. Po vylisování prvních 10 tablet byl vytištěn protokol s výstupními parametry. Protokol obsahoval jak jednotlivé číselné hodnoty energetických parametrů pro vylisované tablety, tak i jejich statistické hodnoty. Dále byl v programu vytvořen graf popisující závislost lisovací síly na dráze horního lisovacího trnu, tzv. záznam „síla-dráha“. Ukázka protokolu s výstupními parametry je znázorněna na obr. č.1a a 1b.

Test report

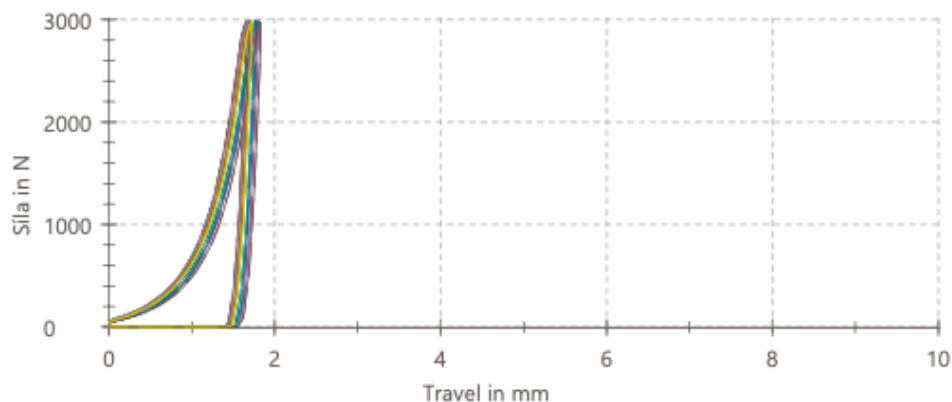
Specimen type : LUD + LIS 3kN

Pre-load : 2 N

Test results:

Legend	No.	F _{max} N	E ₁ Nm	E ₂ Nm	E ₃ Nm	E _{lis} Nm	E _{max} Nm	PL %	h ₀ mm	h _{max} mm	h _{tablety} mm
	1	2990	1,13	1,15	0,25	1,39	2,53	82,32	105,7	1,7	104,00
	2	2990	1,23	1,16	0,25	1,41	2,64	82,46	105,8	1,8	104,02
	3	2990	1,12	1,12	0,25	1,37	2,49	81,86	105,7	1,7	103,99
	4	2990	1,16	1,16	0,25	1,42	2,58	82,04	105,7	1,7	103,97
	5	2990	1,30	1,16	0,24	1,41	2,70	82,58	105,9	1,8	104,07
	6	2990	1,15	1,15	0,25	1,39	2,55	82,26	105,7	1,7	104,04
	7	2990	1,11	1,16	0,24	1,40	2,51	82,92	105,7	1,7	104,02
	8	2980	1,27	1,14	0,25	1,38	2,66	82,31	105,8	1,8	104,06
	9	2970	1,38	1,14	0,21	1,34	2,72	84,56	105,8	1,8	103,99
	10	2980	1,20	1,13	0,24	1,36	2,56	82,70	105,8	1,7	104,04

Series graph:



Obrázek č. 1a – Ukázka protokolu s výstupními parametry energetického profilu lisovacího procesu jednotlivých tablet

Statistics:

Series	F _{max}	E ₁	E ₂	E ₃	E _{is}	E _{max}	PL	h ₀	h _{max}	h _{tablety}
n = 10	N	Nm	Nm	Nm	Nm	Nm	%	mm	mm	mm
\bar{x}	2990	1,21	1,15	0,24	1,39	2,59	82,60	105,8	1,7	104,02
s	6,98	0,09	0,01	0,01	0,02	0,08	0,75	0,1	0,1	0,03
V [%]	0,23	7,29	1,28	5,36	1,61	3,17	0,91	0,07	3,31	0,03

Obrázek č. 1b – Ukázka protokolu s výstupními parametry energetického profilu lisovacího procesu – statistické údaje

Hodnocenými parametry byly: ^{19, 36}

E₁ – energie předlisování [J]

- jedná se o energii, která je spotřebovaná na tření mezi částicemi navzájem a také mezi částicemi a stěnami matrice

E₂ – energie plastické deformace [J]

- tato energie se akumuluje v tabletě po ukončení lisovacího procesu

E₃ – energie elastické deformace [J]

- její hodnota vyjadřuje energii, která se uvolní z tablety po ukončení lisovacího procesu

E_{max} – celková energie [J]

- tato energie je vyjádřena součtem E₁, E₂ a E₃, jedná se tedy o celkovou energii, která je spotřebována během celého lisovacího cyklu

E_{lis} – energie lisování [J]

- hodnota je dána součtem E₂ a E₃, jedná se tedy o energii využitou k lisování

Pl – plasticita [%]

- veličina, jejíž hodnota je vypočítána podle vzorce (1):

$$Pl = 100 \cdot E_2 / (E_2 + E_3) \quad (1)$$

5.3.4 Měření destrukční síly a výpočet hodnoty pevnosti tablet v tahu

S využitím Schleunigerova přístroje pro měření pevnosti a rozměrů tablet - Tablet Tester M8 bylo vždy od každé tabletoviny hodnoceno 10 tablet, a to nejdříve 24 hod po vylisování. Byla měřena jejich výška, průměr a také síla potřebná k rozdrčení tablety tzv. destrukční síla. Každá tableta byla postupně umístěna mezi dvě kovové čelisti přístroje, z nichž jedna byla pohyblivá a během měření se posunovala směrem k nepohyblivé (stacionární) čelisti. Nejdříve byla tableta postavena ve vertikální poloze mezi čelisti pro změření její výšky. Poté byla tableta

položena mezi čelisti horizontálně, což umožnilo změřit její průměr a destrukční sílu v newtonech.

Mezi měřením jednotlivých tablet byl prostor mezi čelistmi očištěn od zbytků rozdrčených tablet pomocí štětečku. Zbytky rozdrčených tablet byly smeteny do odpadní nádoby umístěné za přístrojem.

Na základě získaných parametrů byla pevnost v tahu vypočtena dle vzorce (2)³⁷:

$$P = 2 \cdot F / (\pi \cdot d \cdot h) \quad (2)$$

P pevnost tablet v tahu [MPa]

F destrukční síla [N]

d průměr tablety [mm]

h výška tablety [mm]

5.3.5 Oděr neobalených tablet

Zkouška stanovení úbytku hmotnosti tablet vlivem mechanického namáhání byla provedena s využitím přístroje pro měření oděru tablet Friabilátor Sotax FT2. Do průhledného plastového antistatického bubínku s přepážkou bylo vždy umístěno 10 tablet od každé tabletoviny, které byly před vložením zváženy na analytických vahách. Poté byly nastaveny vstupní parametry – hmotnost a rychlost otáček 25 ± 1 otáčka za minutu. Po 100 otáčkách byly tablety vyndány, pečlivě oprášeny štětečkem od zbylého prachu a znovu zváženy. Na základě rozdílu hmotnosti byl stanoven oděr, který se vyjadřuje jako procentuální úbytek hmotnosti tablet.

Tato zkouška se opakovala třikrát, celkem bylo tedy testováno 30 tablet od každé tabletoviny. Mezi jednotlivými zkouškami byl bubínek pečlivě očištěn gázou od zbylého prachu. Tablety byly hodnoceny po 24 hodinách.

5.3.6 Zkouška doby rozpadu tablet

Měření bylo prováděno s využitím zařízení pro stanovení doby rozpadu tablet Sotax Pharmatron DisiTest 50. Do zkoušky bylo vzato 6 tablet od každé tabletoviny. Do prostoru v přístroji byla umístěna kádinka s čištěnou vodou o objemu 1 litr. Voda byla temperována na teplotu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Tablety byly umístěny do suchého košíčku, upevněného pomocí magnetu na závěsné zařízení, který byl tvořen 6 na konci otevřenými skleněnými trubicemi, dole zakončenými kovovou mřížkou. Tablety byly zatíženy plastovými disky s kontakty. Po zapnutí svislého pohybu košíčků se začala měřit doba rozpadu tablet. V době rozpadu tablety došlo k elektronickému spojení kontaktů a přístroj elektronicky indikoval dobu rozpadu. K zastavení došlo v momentu, kdy mřížkou propadl poslední kus tablety.

5.3.7 Stanovení doby smáčení a absorpce vody

Zkouška na stanovení doby smáčení tablet byla provedena s využitím třech Petriho misek o průměru 4 cm. Do každé misky byly nality 4 ml čištěné vody a pro snazší stanovení doby ukončení měření přikápnuty 2 kapky zředěné methylenové modři. Následně byl do misek vložen filtrační papír kruhovitěho tvaru ve čtyřech vrstvách. Po smáčení celého papíru roztokem na něj byla položena jedna tableta, jejíž hmotnost byla předem zvážena na analytických vahách a zaznamenána. V tento okamžik se začal měřit čas. Po smáčení celé tablety bylo ukončeno měření. Mokrá tableta byla opatrně přesunuta pomocí pinzety na vytárovanou váhu a opět zvážena.

Do zkoušky byly vzaty 3 tablety od každé tabletoviny a byly hodnoceny vždy po 24 hodinách po jejich vylisování. Na základě získaných hodnot hmotnosti tablet před a po absorpci vody byla vypočítána míra absorpce vody dle vzorce (3)³⁸:

$$R = \frac{(m_b - m_a)}{m_a} \times 100 \quad (3)$$

R absorpce vody [%]

m_a hmotnost tablety před absorpcí vody [g]

m_b ... hmotnost tablety po absorpci vody [g]

5.3.8 Hodnocení pórovitosti tablet

Pórovitost tablet byla stanovena pomocí zdánlivé a pravé hustoty. Zdánlivá hustota tablet byla vypočítána z naměřených hodnot hmotnosti, průměru a výšky tablet zjištěných v předchozích zkouškách. Tyto tablety byly lisovány při lisovací síle 3 kN. Pro stanovení pravé hustoty, byla pomocí lisovací síly 24 kN vylisovaná tableta, u níž byly zjišťovány také hodnoty hmotnosti, průměru a výšky. Obě hustoty byly stanoveny pomocí vzorce (4)³⁹:

$$H = \frac{4M}{\pi d^2 h} \quad (4)$$

H hustota tablety [g/mm³]

M hmotnost tablety [g]

d průměr tablety [mm]

h výška tablety [mm]

Pórovitost se poté spočítala dle vzorce (5)³⁹:

$$P = \left[1 - \left(\frac{ZH}{PH} \right) \right] \times 100 \quad (5)$$

P pórovitost [%]

ZH zdánlivá hustota [g/mm³]

PH pravá hustota [g/mm³]

5.3.9 Statistické vyhodnocení výsledků

Energetický profil lisovacího procesu byl zaznamenán a zpracován prostřednictvím počítačového programu testXpert V 9,01 během lisování. Další naměřené parametry jako: pevnost tablet v tahu, oděr neobalených tablet, doba rozpadu, doba smáčení a pórovitost tablet byly zpracovány do tabulek a statisticky a graficky zpracovány pomocí počítačového programu Microsoft Office Excel. Při nejjasnosti v rozdílu hodnot byl použit nepárový t-test na hladině významnosti 0,05.

6 Výsledky

6.1 Vysvětlivky k tabulkám a grafům

d	[mm]	průměr tablety
DOM		domperidon
DR	[s]	doba rozpadu
E ₁	[J]	energie předlisování
E ₂	[J]	energie plastické deformace
E ₃	[J]	energie elastické deformace
E _{lis}	[J]	energie lisování
E _{max}	[J]	celková energie
F	[N]	destrukční síla
h	[mm]	výška tablety
H	[g/mm ³]	hustota tablety
LIS		lisinopril
LS	[kN]	lisovací síla
LUD		Ludiflash [®]
m _a	[g]	hmotnost tablety před
m _b	[g]	hmotnost tablety po
m ₁	[g]	hmotnost tablety před
m ₂	[g]	hmotnost tablety po
MgSt		stearan hořečnatý
P	[MPa]	pevnost tablet v tahu
PL		placebo
Pl	[%]	plasticita
PRO		Prosolv [®] ODT G2
PAR		Parteck [®] ODT

R	[%]	absorpce vody
s		směrodatná odchylka průměru hodnot
Su		sukralosa
t	[s]	čas
Ø		průměrná hodnota

6.2 Tabulky

6.2.1 Energetické hodnocení lisovacího procesu

Tabulka č. 2 - Hodnoty E_1 , E_2 a E_3 při lisovací síle 3 kN

Tabletovina	E_1 [J]		E_2 [J]		E_3 [J]	
	\emptyset_{E1}	SE_1	\emptyset_{E2}	SE_2	\emptyset_{E3}	SE_3
LUD PL	1,72	0,05	1,27	0,04	0,21	0,02
LUD + LIS	1,21	0,09	1,15	0,01	0,24	0,01
LUD + DOM	0,94	0,07	1,11	0,02	0,23	0,01
PRO PL	0,59	0,06	1,43	0,02	0,24	0,00
PRO + LIS	0,72	0,04	1,23	0,01	0,25	0,01
PRO + DOM	0,53	0,02	1,18	0,01	0,25	0,00
PAR PL	1,63	0,10	1,29	0,02	0,48	0,01
PAR + LIS	1,16	0,05	1,15	0,01	0,24	0,00
PAR + DOM	0,99	0,07	1,08	0,01	0,24	0,01

Tabulka č. 3 - Hodnoty E_{\max} , E_{lis} a PI při lisovací síle 3 kN

Tabletovina	E_{\max} [J]		E_{lis} [J]		PI [%]	
	$\bar{\sigma}_{E_{\max}}$	$S_{E_{\max}}$	$\bar{\sigma}_{E_{\text{lis}}}$	$S_{E_{\text{lis}}}$	$\bar{\sigma}_{\text{PI}}$	S_{PI}
LUD PL	3,20	0,10	1,48	0,06	85,82	1,00
LUD + LIS	2,59	0,08	1,39	0,02	82,60	0,75
LUD + DOM	2,28	0,10	1,34	0,04	82,69	0,71
PRO PL	2,26	0,08	1,66	0,02	85,77	0,27
PRO + LIS	2,20	0,05	1,48	0,02	83,09	0,33
PRO + DOM	1,96	0,03	1,43	0,01	82,29	0,24
PAR PL	3,40	0,10	1,78	0,02	72,81	0,69
PAR + LIS	2,55	0,06	1,39	0,01	82,44	0,31
PAR + DOM	2,31	0,07	1,32	0,02	81,55	0,42

6.2.2 Pevnost tablet v tahu

Tabulka č. 4 - Pevnost tablet v tahu: LUD PL; LS 3 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,21	36	1,4731	$\bar{\sigma}_P = 1,4411$ $s_P = 0,0891$
2,25	37	1,4871	
2,23	37	1,5025	
2,24	36	1,4533	
2,22	34	1,3869	
2,22	39	1,5909	
2,20	37	1,5230	
2,22	32	1,3053	
2,22	32	1,3053	
2,16	33	1,3835	

Tabulka č. 5 - Pevnost tablet v tahu: LUD + LIS; LS 3 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,27	35	1,3963	$\bar{\sigma}_P = 1,4520$ $s_P = 0,0395$
2,26	35	1,4024	
2,27	38	1,5159	
2,27	36	1,4362	
2,29	37	1,4632	
2,28	36	1,4299	
2,22	37	1,5093	
2,28	37	1,4696	
2,23	35	1,4213	
2,27	37	1,4760	

Tabulka č. 6 - Pevnost tablet v tahu: LUD + DOM; LS 3 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,23	28	1,1338	<p>$\bar{\sigma}_P = 1,2342$</p> <p>$s_P = 0,0725$</p>
2,21	32	1,3094	
2,22	31	1,2610	
2,27	30	1,1951	
2,28	30	1,1899	
2,23	32	1,2958	
2,26	33	1,3204	
2,28	30	1,1899	
2,19	32	1,3213	
2,25	28	1,1253	

Tabulka č.7 - Pevnost tablet v tahu: PRO PL; LS 3 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,21	46	1,8876	<p>$\bar{\sigma}_P = 1,8624$</p> <p>$s_P = 0,0857$</p>
2,19	48	1,9848	
2,19	43	1,7781	
2,23	43	1,7462	
2,22	44	1,7948	
2,20	45	1,8550	
2,21	46	1,8876	
2,19	49	2,0291	
2,19	45	1,8634	
2,22	44	1,7974	

Tabulka č. 8 - Pevnost tablet v tahu: PRO + LIS; LS 3 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,22	48	1,9608	<p>$\bar{\sigma}_P = 1,9456$</p> <p>$s_P = 0,0593$</p>
2,21	46	1,8903	
2,20	44	1,8163	
2,22	49	2,0045	
2,22	48	1,9636	
2,16	48	2,0181	
2,22	48	1,9636	
2,21	48	1,9725	
2,20	48	1,9814	
2,22	46	1,8845	

Tabulka č. 9 - Pevnost tablet v tahu: PRO + DOM; LS 3 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,20	34	1,3995	<p>$\bar{\sigma}_P = 1,3677$</p> <p>$s_P = 0,0401$</p>
2,22	35	1,4277	
2,21	33	1,3522	
2,23	33	1,3401	
2,19	33	1,3646	
2,14	33	1,3964	
2,20	31	1,2760	
2,20	34	1,3995	
2,21	33	1,3541	
2,19	33	1,3665	

Tabulka č. 10 - Pevnost tablet v tahu: PAR PL; LS 3 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,34	49	1,8963	<p>$\bar{\sigma}_P = 1,8369$</p> <p>$s_P = 0,0874$</p>
2,33	48	1,8656	
2,35	44	1,6955	
2,34	49	1,8963	
2,35	44	1,6955	
2,37	49	1,8723	
2,33	49	1,9044	
2,33	50	1,9433	
2,33	48	1,8656	
2,35	45	1,7341	

Tabulka č. 11 - Pevnost tablet v tahu: PAR + LIS; LS 3 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,39	50	1,8945	<p>$\bar{\sigma}_P = 1,8441$</p> <p>$s_P = 0,0929$</p>
2,38	48	1,8264	
2,38	48	1,8264	
2,35	50	1,9268	
2,36	51	1,9570	
2,34	50	1,9350	
2,34	42	1,6254	
2,35	48	1,8497	
2,37	46	1,7577	
2,36	48	1,8418	

Tabulka č. 12 - Pevnost tablet v tahu: PAR + DOM; LS 3 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,35	38	1,4623	$\bar{\sigma}_P = 1,3238$ $s_P = 0,0835$
2,37	33	1,2609	
2,35	37	1,4258	
2,33	36	1,3992	
2,34	32	1,2384	
2,35	34	1,3102	
2,35	36	1,3873	
2,35	33	1,2717	
2,33	31	1,2048	
2,34	33	1,2771	

6.2.3 Oděr tablet

Tabulka č. 13 - Oděr tablet: Tablety s LUD; LS 3 kN

Tabletovina	m₁ [g]	m₂ [g]	oděr [%]	statistické údaje
LUD PL	0,9811	0,9717	0,9581	$\bar{\sigma}_{oděr} = 0,9508$ $s_{oděr} = 0,0349$
	0,9835	0,9746	0,9049	
	0,9804	0,9707	0,9894	
LUD + LIS	0,9985	0,9874	1,1117	$\bar{\sigma}_{oděr} = 0,9299$ $s_{oděr} = 0,1286$
	0,9960	0,9876	0,8434	
	0,9945	0,9862	0,8346	
LUD + DOM	0,9933	0,9814	1,1980	$\bar{\sigma}_{oděr} = 1,1559$ $s_{oděr} = 0,0302$
	0,9905	0,9792	1,1408	
	0,9921	0,9809	1,1289	

Tabulka č. 14 - Oděr tablet: Tablety s PRO; LS 3 kN

Tabletovina	m ₁ [g]	m ₂ [g]	oděr [%]	statistické údaje
PRO PL	0,9918	0,9856	0,6251	$\emptyset_{\text{oděr}} = 0,5556$ $s_{\text{oděr}} = 0,0510$
	0,9916	0,9866	0,5042	
	0,9861	0,9808	0,5375	
PRO + LIS	0,9982	0,9917	0,6512	$\emptyset_{\text{oděr}} = 0,6549$ $s_{\text{oděr}} = 0,0048$
	0,9973	0,9908	0,6518	
	0,9976	0,991	0,6616	
PRO + DOM	0,9966	0,9866	1,0034	$\emptyset_{\text{oděr}} = 0,9974$ $s_{\text{oděr}} = 0,0082$
	0,9969	0,9869	1,0031	
	0,9941	0,9843	0,9858	

Tabulka č. 15 - Oděr tablet: Tablety s PAR; LS 3 kN

Tabletovina	m ₁ [g]	m ₂ [g]	oděr [%]	statistické údaje
PAR PL	0,9934	0,9845	0,8959	$\emptyset_{\text{oděr}} = 0,8997$ $s_{\text{oděr}} = 0,0285$
	0,9932	0,9839	0,9364	
	0,9922	0,9836	0,8668	
PAR + LIS	0,9962	0,9862	1,0038	$\emptyset_{\text{oděr}} = 0,8249$ $s_{\text{oděr}} = 0,1404$
	0,9986	0,9920	0,6609	
	1,0000	0,9919	0,8100	
PAR + DOM	0,9980	0,9873	1,0721	$\emptyset_{\text{oděr}} = 1,0061$ $s_{\text{oděr}} = 0,0474$
	0,9966	0,9870	0,9633	
	0,9971	0,9873	0,9829	

6.2.4 Doba rozpadu tablet

Tabulka č. 16 - Doba rozpadu tablet: Tablety s LUD; LS 3 kN

Tableta č.	LUD PL		LUD + LIS		LUD + DOM	
	DR [s]	statistické údaje	DR [s]	statistické údaje	DR [s]	statistické údaje
1	8	$\bar{\sigma}_{DR} = 7,33$ $s_{DR} = 1,49$	14	$\bar{\sigma}_{DR} = 14,50$ $s_{DR} = 0,76$	16	$\bar{\sigma}_{DR} = 13,83$ $s_{DR} = 2,73$
2	6		14		12	
3	6		16		18	
4	10		14		10	
5	8		14		15	
6	6		15		12	

Tabulka č. 17 - Doba rozpadu tablet: Tablety s PRO; LS 3 kN

Tableta č.	PRO PL		PRO + LIS		PRO + DOM	
	DR [s]	statistické údaje	DR [s]	statistické údaje	DR [s]	statistické údaje
1	21	$\bar{\sigma}_{DR} = 18,00$ $s_{DR} = 2,58$	48	$\bar{\sigma}_{DR} = 53,17$ $s_{DR} = 3,08$	24	$\bar{\sigma}_{DR} = 25,83$ $s_{DR} = 1,46$
2	17		51		27	
3	14		56		28	
4	19		56		26	
5	21		56		26	
6	16		52		24	

Tabulka č. 18 - Doba rozpadu tablet: Tablety s PAR; LS 3 kN

Tableta č.	PAR PL		PAR + LIS		PAR + DOM	
	DR [s]	statistické údaje	DR [s]	statistické údaje	DR [s]	statistické údaje
1	21	$\bar{\sigma}_{DR} = 18,00$ $s_{DR} = 2,58$	24	$\bar{\sigma}_{DR} = 23,67$ $s_{DR} = 2,43$	11	$\bar{\sigma}_{DR} = 13,00$ $s_{DR} = 1,63$
2	17		20		11	
3	16		28		15	
4	19		24		13	
5	21		22		13	
6	14		24		15	

6.2.5 Doba smáčení a absorpce tablet

Tabulka č. 19 - Doba smáčení a absorpce tablet: Tablety s LUD; LS 3 kN

Tabletovina	t [s]	statistické údaje	m_a [g]	m_b [g]	R [%]	statistické údaje
LUD PL	13	$\bar{\sigma}_t = 13,21$ $s_t = 0,55$	0,0981	0,1745	77,9	$\bar{\sigma}_R = 68,5$ $s_R = 7,4$
	14		0,0974	0,1635	67,9	
	13		0,0967	0,1546	59,9	
LUD + LIS	27	$\bar{\sigma}_t = 28,67$ $s_t = 1,25$	0,0993	0,1597	60,8	$\bar{\sigma}_R = 59,5$ $s_R = 0,9$
	29		0,0991	0,1575	58,9	
	30		0,0996	0,1581	58,7	
LUD + DOM	21	$\bar{\sigma}_t = 21,67$ $s_t = 1,70$	0,1003	0,1582	57,7	$\bar{\sigma}_R = 57,3$ $s_R = 0,3$
	20		0,0996	0,1566	57,2	
	24		0,1005	0,1578	57,0	

Tabulka č. 20 - Doba smáčení a absorpce tablet: Tablety s PRO; LS 3 kN

Tabletovina	t [s]	statistické údaje	m_a [g]	m_b [g]	R [%]	statistické údaje
PRO PL	30	$\bar{\sigma}_t = 26,67$ $s_t = 2,36$	0,0994	0,2042	105,4	$\bar{\sigma}_R = 115,9$ $s_R = 7,6$
	25		0,0988	0,2205	123,2	
	25		0,0986	0,2161	119,2	
PRO + LIS	66	$\bar{\sigma}_t = 63,33$ $s_t = 2,05$	0,1001	0,2082	108,0	$\bar{\sigma}_R = 112,0$ $s_R = 6,3$
	61		0,0991	0,2053	107,2	
	63		0,0993	0,2193	120,8	
PRO + DOM	31	$\bar{\sigma}_t = 30,33$ $s_t = 0,47$	0,0991	0,2135	115,4	$\bar{\sigma}_R = 114,1$ $s_R = 2,1$
	30		0,0996	0,2103	111,1	
	30		0,0990	0,2136	115,8	

Tabulka č. 21 - Doba smáčení a absorpce tablet: Tablety s PAR; LS 3 kN

Tabletovina	t [s]	Statistické údaje	m_a [g]	m_b [g]	R [%]	Statistické údaje
PAR PL	36	$\bar{\sigma}_t = 45,33$ $s_t = 6,60$	0,0992	0,1990	100,6	$\bar{\sigma}_R = 100,1$ $s_R = 5,7$
	50		0,0995	0,1919	92,9	
	50		0,0988	0,2043	106,8	
PAR + LIS	38	$\bar{\sigma}_t = 39,00$ $s_t = 0,82$	0,0994	0,1795	80,6	$\bar{\sigma}_R = 83,5$ $s_R = 2,4$
	40		0,0992	0,1818	83,3	
	39		0,1002	0,1869	86,5	
PAR + DOM	32	$\bar{\sigma}_t = 30,33$ $s_t = 1,70$	0,0995	0,1918	92,8	$\bar{\sigma}_R = 92,0$ $s_R = 2,0$
	28		0,1000	0,1940	94,0	
	31		0,0993	0,1880	89,3	

6.2.6 Pórovitost tablet

Tabulka č. 22 - Pórovitost tablet: Tablety s LUD; LS 3 kN

Tabletovina		m [g]	h [mm]	d [mm]	H [g/mm ³]	Pórovitost [%]
LUD PL	LS 3 kN	0,0981	2,22	7,03	0,0011	14,17
	LS 24 kN	0,0976	1,90	7,02	0,0013	
LUD + LIS	LS 3 kN	0,0999	2,26	7,03	0,0011	11,90
	LS 24 kN	0,0994	1,98	7,04	0,0013	
LUD + DOM	LS 3 kN	0,0993	2,24	7,04	0,0011	11,77
	LS 24 kN	0,0999	1,98	7,06	0,0013	

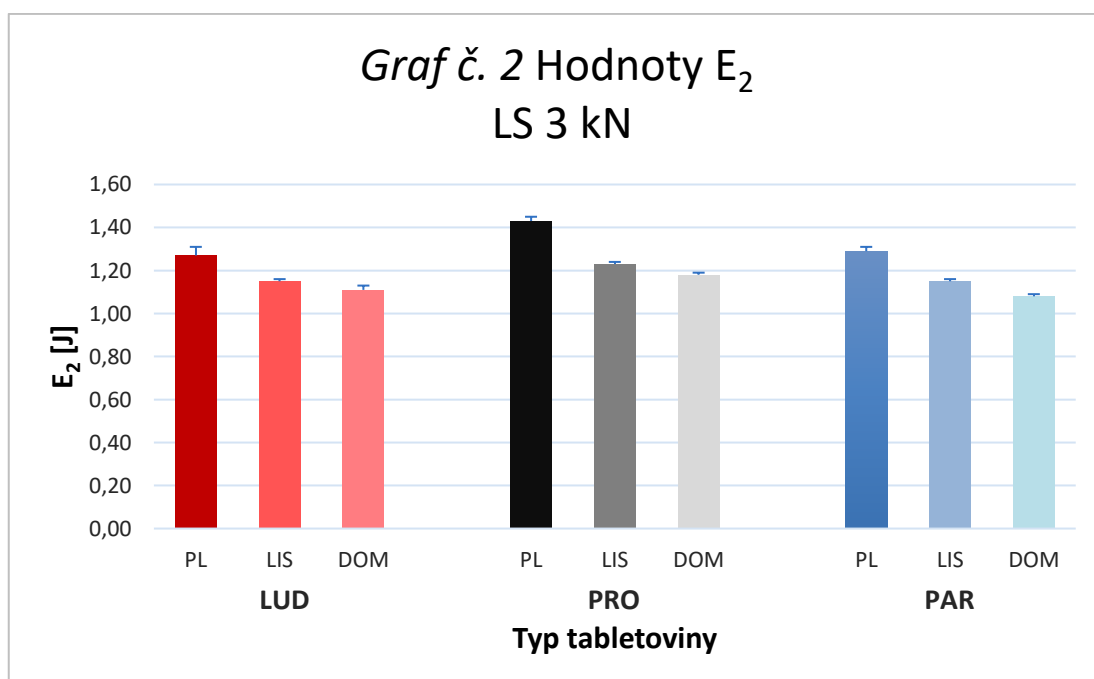
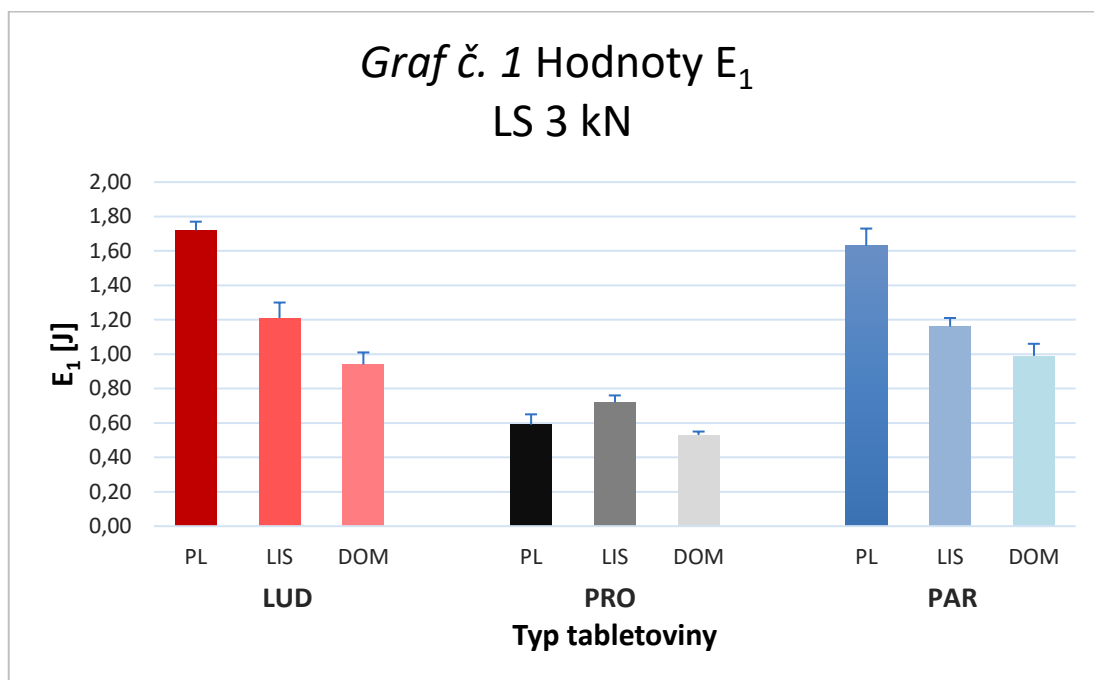
Tabulka č. 23 - Pórovitost tablet: Tablety s PRO; LS 3 kN

Tabletovina		m [g]	h [mm]	d [mm]	H [g/mm ³]	Pórovitost [%]
PRO PL	LS 3 kN	0,0992	2,21	7,02	0,0012	13,49
	LS 24 kN	0,0992	1,91	7,02	0,0013	
PRO + LIS	LS 3 kN	0,0998	2,21	7,01	0,0012	11,13
	LS 24 kN	0,1005	1,97	7,02	0,0013	
PRO + DOM	LS 3 kN	0,0997	2,20	7,03	0,0012	12,38
	LS 24 kN	0,1004	1,94	7,03	0,0013	

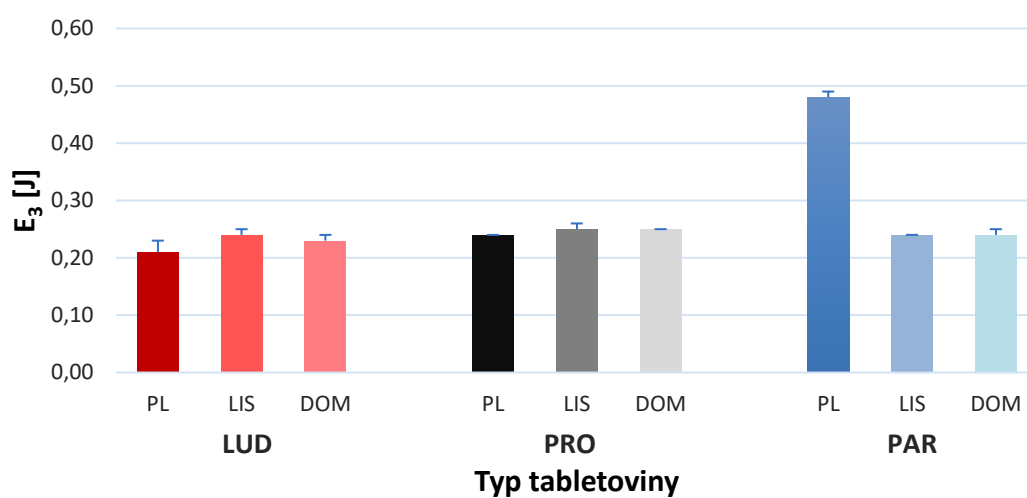
Tabulka č. 24 - Pórovitost tablet: Tablety s PAR; LS 3 kN

Tabletovina		m [g]	h [mm]	d [mm]	H [g/mm ³]	Pórovitost [%]
PAR PL	LS 3 kN	0,0993	2,34	7,03	0,0011	18,83
	LS 24 kN	0,1001	1,91	7,04	0,0013	
PAR + LIS	LS 3 kN	0,0996	2,36	7,03	0,0011	16,58
	LS 24 kN	0,0996	1,97	7,03	0,0013	
PAR + DOM	LS 3 kN	0,0998	2,35	7,03	0,0011	19,74
	LS 24 kN	0,0999	1,88	7,04	0,0014	

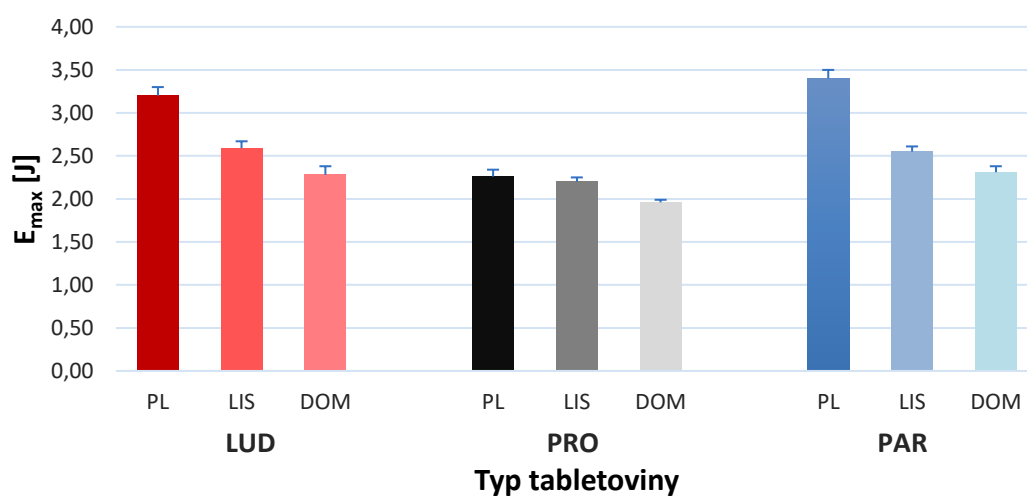
6.3 Grafy



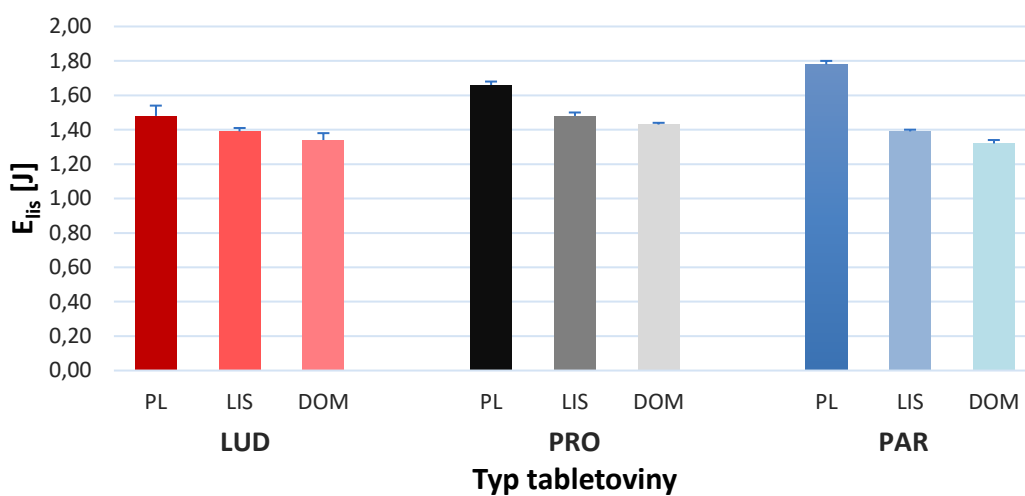
Graf č. 3 Hodnoty E_3
LS 3 kN



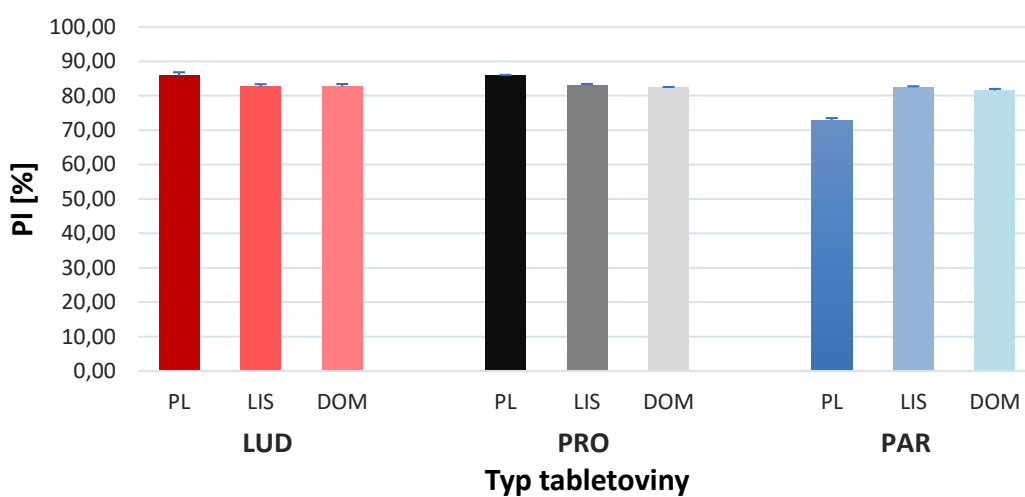
Graf č. 4 Hodnoty E_{max}
LS 3 kN



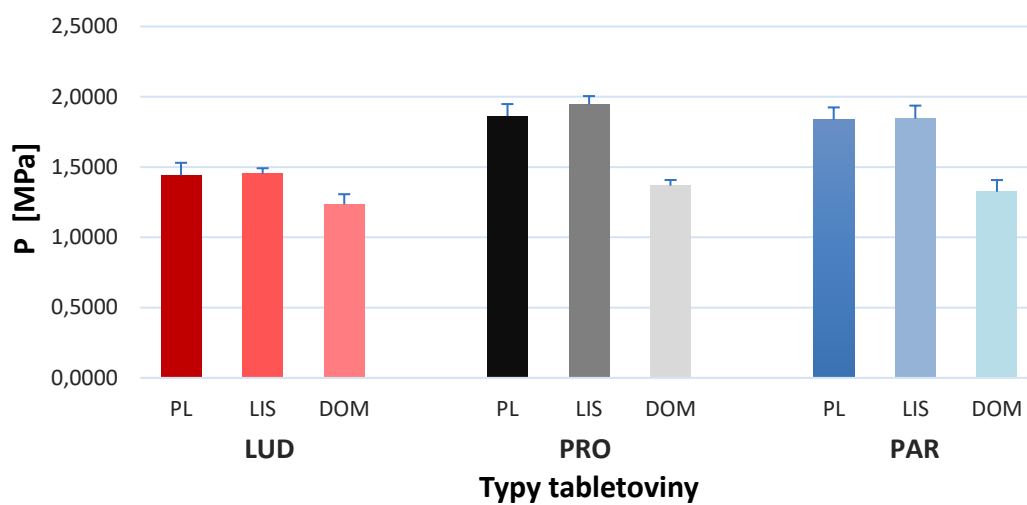
Graf č. 5 Hodnoty E_{lis}
LS 3 kN



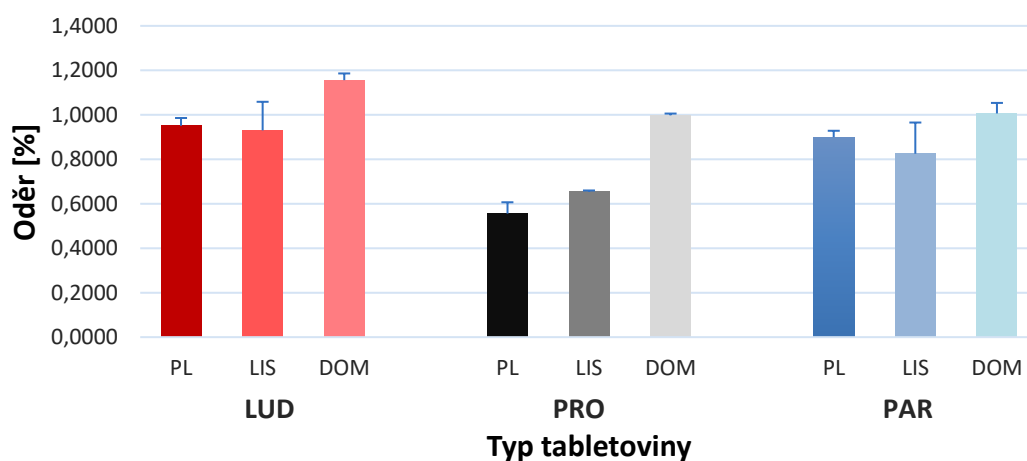
Graf č. 6 Hodnoty PI
LS 3 kN



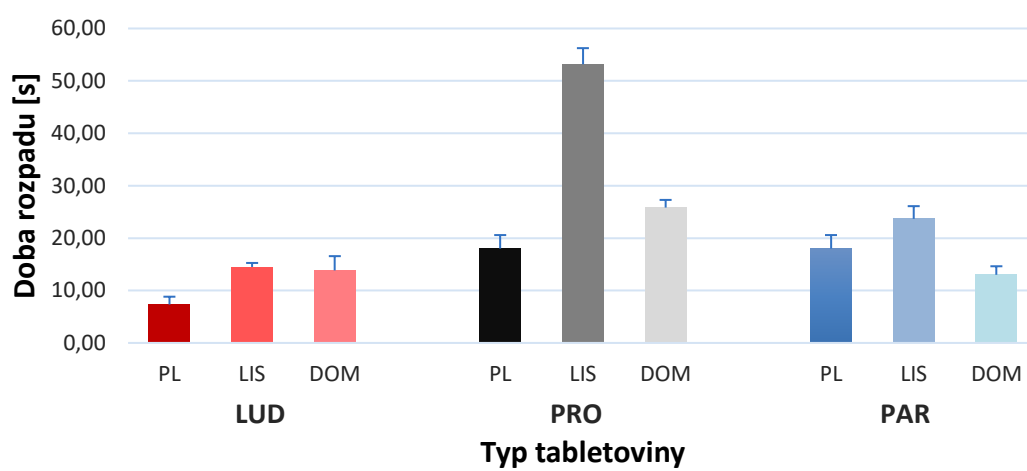
Graf č. 7 Hodnoty pevnosti tablet v tahu
LS 3 kN



Graf č. 8 Hodnoty oděru tablet
LS 3 kN



Graf č. 9 Hodnoty doby rozpadu tablet
LS 3 kN



7 Diskuse

Cílem této diplomové práce bylo studium vlivu typu směsného suchého pojiva na lisovatelnost přímo lisovatelných tabletovin a vlastnosti tablet dispergovatelných v ústech s léčivými domperidon a lisinopril. Testovány byly tabletoviny obsahující směsná suchá pojiva Ludiflash[®], Prosolv[®] ODT G2, Pardeck[®] ODT v kombinaci se sladidlem sukralosou v koncentraci 1 % a mazadlem stearanem hořečnatým v koncentraci 1 %. Následně byly testovány také tabletoviny s obsahem léčiva domperidon a lisinopril v koncentraci 10 %, tedy množství léčiva v tabletě bylo 10 mg.

Tablety byly připraveny metodou přímého lisování. Všechny tabletoviny byly lisovány lisovací silou 3 kN. Tato lisovací síla vyhověla požadavku, aby měly tablety bez léčiva radiální pevnost nad horní hranici optimální hodnoty 1,12 MPa⁴⁰, případně o něco vyšší, neboť byl předpoklad, že se přidávkem léčiva radiální pevnost tablet sníží. Pro účely stanovení pórovitosti byla z každé tabletoviny vylisována jedna tableta lisovací silou 24 kN, neboť tato lisovací síla zajistila výlisek prakticky bez pórů, což potvrdily snímky ze skenovací elektronové mikroskopie.

Lisovatelnost byla hodnocena energetickým profilem lisovacího procesu. U vylisovaných tablet byly testovanými vlastnostmi pevnost v tahu, oděr, doba smáčení, doba rozpadu a pórovitost.

Výsledky práce jsou zaznamenány v tabulkách č. 2-24 a grafech č. 1-9.

Hodnocení energetického lisovacího procesu

Jednotlivé hodnoty energetického profilu lisovacího procesu jsou uvedeny v tabulkách č. 2-3. Závislost hodnot při lisovací síle 3 kN na typu tabletoviny je znázorněna v grafech č. 1-6.

Graf č.1 popisuje závislost hodnot energie předlisování (E_1) při lisovací síle 3 kN na typu tabletoviny. Nejvyšší hodnoty E_1 z placeb dosahuje Ludiflash[®], který dle snímků ze skenovací elektronové mikroskopie (viz obr. č. 1) obsahuje částice nepravidelného, destičkovitého tvaru, jež se mohou při uspořádávání v matici

během lisování o sebe třít. Ludiflash[®] je také znám širokou distribucí velikosti částic, je polydisperzní, proto vzniká více styčných ploch a může docházet k většímu tření.^{33, 41} Nejnižší hodnotu z placeb vykazuje Prosolv[®] ODT G2, obsahující MCC a koloidní SiO₂, které mají lubrikační efekt. Po přidání léčiva dochází k poklesu E₁ u většiny tabletovin. Pravděpodobně je to způsobeno vyplněním mezičásticových prostor směsného suchého pojiva, což vede k nižší míře přeskupování částic během lisování. Jedinou výjimku představuje tabletovina Prosolv[®] ODT G2 + lisinopril, kdy po přidání léčiva k Prosolvu[®] ODT G2 dochází k lehkému navýšení hodnoty E₁. Nejvyšší pokles E₁ je zaznamenán u tabletoviny Ludiflash[®] + domperidon, naopak nejnižší u Prosolv[®] ODT G2 + domperidon. Nejvyšší hodnoty E₁ z tabletovin obsahující léčivo dosahuje Ludiflash[®] + lisinopril, nejnižší Prosolv[®] ODT G2 + domperidon.

Graf č. 2 znázorňuje závislost hodnot energie plastické deformace (E₂) při lisovací síle 3 kN na typu tabletoviny. Z placeb je nejvyšší hodnota E₂ u Prosolv[®] ODT G2, díky přítomnosti mikrokrystalické celulosy, která se plasticky deformuje a zvyšuje vazebnost mezi částicemi. Mezi látkami Pardeck[®] ODT a Ludiflash[®] není v této hodnotě statisticky významný rozdíl. U Pardecku[®] ODT je vazebnost dána kromě plastické deformace částečnou fragmentací díky přítomnosti granulovaného mannitolu, čímž vznikají nové mezipovrchy, které mohou podpořit vznik nových vazeb. Ludiflash[®] obsahuje pojivo polyvinylacetát, které také přispívá k lepší vazebnosti. Po přidání léčiv dochází k poklesu E₂ u všech tabletovin, přičemž domperidon zapříčiňuje vyšší snížení této hodnoty ve srovnání s lisinoprilem. Domperidon je tedy hůře lisovatelný. K nejvyššímu poklesu E₂ dochází u tabletoviny Prosolv[®] ODT G2 + domperidon. K nejnižšímu u Ludiflash[®] + lisinopril. Nejvyšší hodnoty E₂ z tabletovin obsahující léčivo dosahuje Prosolv[®] ODT G2 s lisinoprilem, nejnižší Pardeck[®] ODT s domperidonem.

Graf č. 3 uvádí závislost hodnot energie elastické deformace (E₃) při lisovací síle 3 kN na typu tabletoviny. Všechny tabletovin kromě placebo Pardeck[®] ODT, který vykazuje hodnotu výrazně vyšší, mají hodnoty srovnatelné, pohybují se v rozmezí 0,21 – 0,25. Pokud jsou hodnoty elastické energie srovnatelné, pak

je energie deformace převážně plastická (Aburub et al, 2007)⁴². Po přidání léčiv k tabletovině obsahující Ludiflash[®] a Prosolv[®] ODT G2 dochází k nepatrnému zvýšení E_3 , což koreluje i s jejich snižující se E_2 , ale s pevností toto koreluje jen v případě domperidonu (viz dále). Po přidání léčiv k tabletovině obsahující Pardeck[®] ODT se hodnota E_3 výrazně snižuje. Rozdíly mezi hodnotami pro jednotlivá léčiva nejsou statisticky významné.

Graf č. 4 vyjadřuje závislost hodnot celkové energie (E_{max}) při lisovací síle 3 kN na typu tabletoviny. Tato energie je součtem energie předlisování (E_1), energie plastické deformace (E_2) a energie elastické deformace (E_3), takže se na její velikosti podílí všechny tři složky. Z placeb dosahuje nejvyšší hodnoty E_{max} Pardeck[®] ODT, a to především díky nejvyšší hodnotě E_3 . Nejnižší hodnotu má poté Prosolv[®] ODT G2, což je dáno především nejnižší hodnotou energie předlisování E_1 . Po přidání léčiv dochází ke snížení E_{max} u všech tabletovin. Domperidon má vyšší vliv na snížení E_{max} v porovnání s lisinopilem. K nejvýraznějšímu poklesu E_{max} dochází u Pardeck[®] ODT s domperidonem, nejnižšímu u Prosolv[®] ODT G2 s lisinopilem. Nejvyšší hodnoty E_{max} z tabletovin obsahující léčivo dosahuje Ludiflash[®] s lisinopilem, nejnižší Prosolv[®] ODT G2 s domperidonem.

Graf č.5 uvádí závislost hodnot energie lisování (E_{lis}) při lisovací síle 3 kN na typu tabletoviny. Energie lisování je dána součtem energie plastické (E_2) a elastické deformace (E_3). Nejvyšší hodnotu E_{lis} má z placeb Pardeck[®] ODT, díky nejvyšší E_3 , nejnižší Ludiflash[®], díky nejnižší E_3 . Po přidání léčiv dochází ke snížení E_{lis} u všech tabletovin, přičemž po přidání domperidonu je hodnota u všech tabletovin nižší než po přidání lisinoprilu. K nejvyššímu poklesu E_{lis} dochází u Pardeck[®] ODT + domperidon, k nejnižšímu u Ludiflash[®] + lisinopril. Nejvyšší hodnoty E_{lis} z tabletovin obsahující léčivo dosahuje Prosolv[®] ODT G2 s lisinopilem, nejnižší Pardeck[®] ODT s domperidonem.

Graf č. 6 znázorňuje závislost hodnoty plasticity (Pl) při lisovací síle 3 kN na typu tabletoviny. Hodnoty Pl u placeb Ludiflash[®] a Prosolv[®] ODT G2 jsou srovnatelné (cca 85 %), není mezi nimi statisticky významný rozdíl. Nejnižší

hodnotu plasticity z placeb vykazuje Pardeck[®] ODT, což dokazuje, že se deformuje částečně fragmentací díky obsahu granulovaného mannitolu, na rozdíl od Ludiflash[®] a Prosolv[®] ODT G2. Po přidání léčiv dochází ke snížení plasticity u tabletovin obsahujících Ludiflash[®] a Prosolv[®] ODT G2. U tabletovin obsahujících Pardeck[®] ODT dochází po přidání léčiva k jejímu zvýšení. To značí, že léčiva mají tendenci se deformovat během lisování spíše plasticky než fragmentací. Mezi hodnotami plasticit pro tabletoviny s léčivy nejsou statisticky významné rozdíly.

Hodnocení pevnosti tablet v tahu

Hodnoty pevnosti tablet v tahu jsou uvedeny v tabulkách č. 4-12. Jsou zde průměrné hodnoty pro jednotlivé tabletoviny a jejich směrodatné odchylky. Závislost hodnot pevnosti tablet v tahu při LS 3 kN na typu tabletoviny je uvedena v **grafu č.7**.

Prosolv[®] ODT G2 a Pardeck[®] ODT vykazují z placeb vyšší hodnoty pevnosti tablet než Ludiflash[®], mezi hodnotami není statisticky významný rozdíl. Hodnoty pevnosti u Prosolvu[®] ODT korespondují s hodnotami energie plastické deformace E_2 . Vyšší pevnost tablet je způsobena obsahem mikrokrystalické celulosy, která zlepšuje lisovatelnost. Toto zjištění odpovídá i výsledkům práce Tranové et al³³, ve které bylo toto směsné suché pojivo studováno v kombinaci s mazadly. V uvedené práci byly ale hodnoty pevnosti tablet z Pardecku[®] ODT nižší, což může souviset s rozdílnou specifikací tablet, případně lehce odlišným složením. Po přidání léčiva domperidon dochází ke snížení pevnosti tablet v tahu u všech formulací, což opět koreluje s hodnotou E_2 . Nejvýraznější pokles pevnosti po přidání léčiva vykazuje tabletovina obsahující Prosolv[®] ODT G2. Přidáním léčiva lisinopril se hodnota pevnosti tablet v tahu statisticky významně nemění s výjimkou tabletoviny s Prosolvem[®] ODT G2, kde je zaznamenán lehký nárůst pevnosti. Nejnižší hodnoty pevnosti vykazují tablety obsahující Ludiflash[®] s domperidonom, nejvyšší Prosolv[®] ODT G2 s lisinopilem.

Hodnocení oděru tablet

Hodnoty oděru tablet jsou uvedeny v tabulkách č. 13-15. Nacházejí se zde průměrné hodnoty pro jednotlivé tabletoviny a jejich směrodatné odchylky. Závislost hodnot oděru tablet při LS 3 kN na typu tabletoviny je uvedena v **grafu č. 8**.

Hodnoty oděru korespondují s hodnotami pevnosti tablet v tahu s výjimkou kombinace Prosolv[®] ODT G2 + lisinopril. Z placeb jsou zaznamenány nejvyšší hodnoty oděru u Ludiflash[®], který vykazuje nejnižší pevnost tablet v tahu. Nejnižší hodnoty oděru vykazuje tabletovina s Prosolem[®] ODT G2, ze které jsou tablety pevnější (graf č. 7). I v práci Tranové et al³³, kde byla studována tato směsná suchá pojiva s mazadly, bylo prokázáno stejné zjištění a korelace hodnot oděru s hodnotami pevnosti tablet v tahu.

Po přidání léčiva domperidon dochází ke zvýšení oděru tablet ze všech tabletovin. Nejvyšší nárůst je patrný u tabletoviny obsahující Prosolv[®] ODT G2. Po přidání léčiva lisinopril není v případě tabletovin obsahujících Ludiflash[®] a Pardeck[®] ODT zaznamenán statisticky významný rozdíl vůči placebo. V případě tabletoviny obsahující Prosolv[®] ODT G2 dochází k lehkému zvýšení oděru i přesto, že je pevnost lehce vyšší. Nejnižší hodnotu oděru tablet obsahující léčivo vykazuje Prosolv[®] ODT G2 s lisinoprilem, nejvyšší poté Ludiflash[®] s domperidone, kdy je hodnota oděru 1,1559 %, tedy převyšující lékopisný limit 1 %⁴³. K podobnému zjištění, že může domperidon v tabletách způsobovat vyšší oděr, než je požadováno, dospěl v práci také Islam A.⁴⁴

Hodnocení doby rozpadu tablet

Hodnoty doby rozpadu tablet pro jednotlivé tabletoviny jsou uvedeny v tabulkách č. 16-18. Jsou zde průměrné hodnoty doby rozpadu a jejich směrodatné odchylky. Závislost hodnot doby rozpadu tablet při LS 3 kN na typu tabletoviny je uvedena v **grafu č. 9**.

Nejkratší doba rozpadu placebo je zaznamenána u Ludiflash[®], což koresponduje s pevností a oděrem tablet. Dalo by se tedy usuzovat, že mezi hodnotou pevnosti v tahu a dobou rozpadu tablet existuje přímý vztah, ve smyslu že tablety s nejvyšší

pevností mají nejdelší dobu rozpadu. Mezi hodnotami doby rozpadu tablet z placeb Prosolv[®] ODT G2 a Pardeck[®] ODT nebyl ale statisticky významný rozdíl, což koresponduje s výsledky pevnosti. Tranová et al³³ také zkoumala dobu rozpadu u těchto směsných suchých pojiv s mazadly, výsledek byl však odlišný. U Ludiflash[®] byla zaznamenána nejdelší doba rozpadu a nejkratší doba rozpadu byla u Prosolv[®] ODT G2. Zde tedy nebyl potvrzen přímý vztah mezi pevností v tahu a dobou rozpadu tablet.

Po přidání léčiva lisinopril dochází k prodloužení doby rozpadu tablet ze všech tabletovin, neboť tablety jsou pevnější než v případě domperidonu. Hydrofilita lisinoprilu, na rozdíl od hydrofobního domperidonu by měla vést k rychlejší době rozpadu, což se ale nepotvrdilo, vliv pevnosti tablet byl významnější. Nejvýraznější je nárůst hodnot u tabletovin obsahující Prosolv[®] ODT G2. Po přidání léčiva domperidon dochází k prodloužení doby rozpadu u tabletovin obsahujících Ludiflash[®] a Prosolv[®] ODT G2. Naopak u tabletovin obsahující Pardeck[®] ODT dochází po přidání léčiva ke zkrácení doby rozpadu. Nejrychleji se rozpadajícími tabletami s léčivou jsou tablety z kombinace Pardeck[®] ODT + domperidon. Nejdelší dobu rozpadu vykazují tablety z kombinace Prosolv[®] ODT G2 + lisinopril, a to konkrétně 53,17 s. Z toho tedy plyne, že všechny tablety vyhovují požadavku ČL 2017¹⁰, tj. době rozpadu do 3 minut.

Hodnocení doby smáčení tablet a absorpce vody

Průměrné hodnoty a směrodatné odchylky pro dobu smáčení tablet jsou uvedeny v tabulkách č. 19-21.

Nejkratší dobu smáčení z placeb vykazuje Ludiflash[®], a to v průměru 13 s, což souvisí i s dobou rozpadu, která byla u těchto tablet nejkratší (graf č. 9). Formulace však vykazovala nejnižší množství absorbované vody, což by mohlo souviset s hydrofobní povahou polyvinylacetátu. Delší čas vykazuje Prosolv[®] ODT G2, a v průměru 27 s, ten však absorbuje nejvyšší množství vody, což je patrně dáno přítomností mikrokrytalické celulosy, která umožňuje vstup vody do tablety kapilárním mechanismem. Nejdelší čas byl zaznamenán u Pardeck[®] ODT, a průměrně 45 s. Tento výsledek souvisí patrně s horším sacím účinkem sodné soli

kroskarmelosy v porovnání s krosprovidonem v Ludiflash[®] a Prosolv[®] ODT G2, neboť porozita placebo Pardeck[®] ODT je nejvyšší (tab. č. 22–24). Stejná tendence doby smáčení byla popsána i v práci Tranové et al.³³

Po přidání léčiv k Ludiflash[®] a Prosolv[®] ODT G2 se doba smáčení tablet prodlužuje, přičemž větší vliv má lisinopril. Jak již bylo zmíněno u doby rozpadu, tak i zde po přidání léčiva lisinopril bylo vzhledem k jeho povaze očekáváno rychlejší smáčení tablet. Porozita tablet se vlivem léčiv snižuje s výjimkou kombinace Pardeck[®] ODT + domperidon, kdy také dochází ke kratší době smáčení (tab. č. 24). Toto zjištění koreluje i s dobou rozpadu. Nejrychleji jsou smáčeny tablety s kombinací látek Ludiflash[®] a domperidon, což nekoreluje s dobou rozpadu tablet ani se zjištěnou pórovitostí. Nejdělsí čas vykazuje Prosolv[®] ODT G2 v kombinaci s lisinoprilem, což s dobou rozpadu a nejnižší zjištěnou hodnotou porozity v kombinaci s nejvyšší pevností koreluje (tab. č. 23), ale díky hydrofilní povaze lisinoprilu a přítomnosti krosprovidonu a MCC tento výsledek nebyl očekáván.

Hodnocení pórovitosti tablet

Hodnoty pórovitosti tablet jsou uvedeny v tabulkách č. 22–24.

Nejnižší pórovitost z placeb vykazují tablety z Prosolv[®] ODT G2 neboť má nejmenší částice, nejvyšší z Pardeck[®] ODT, který má částice největší.³³ Po přidání léčiv dochází ke snížení pórovitosti u všech tabletovin s výjimkou Pardeck[®] ODT + domperidon, kdy je hodnota pórovitosti vyšší a prakticky nejvyšší ze všech studovaných tabletovin včetně placeb. Naopak nejnižší hodnotu porozity vykazuje Prosolv[®] ODT G2 s lisinoprilem, což koreluje s nejvyšší pevností a dobou rozpadu.

Pórovitost tablet je nezbytná pro průnik vody do tablety, takže by měla korelovat s dobou smáčení a rozpadu tablet ve smyslu, že čím je vyšší pórovitost, tím je kratší doba smáčení a doba rozpadu tablet. Bohužel tomu tak vždy není. Stejněho zjištění bylo dosaženo i v práci Tranové et al.³³. Tyto vlastnosti tablet jsou výrazně ovlivněny složením směsných suchých pojiv pro ODT např. typem a koncentrací superrozvolňovačů.

8 Závěr

1. Nejvyšší **celkovou energii lisování** (E_{\max}) vykazuje z placeb Parateck[®] ODT, a to díky nejvyšší hodnotě energie elastické deformace (E_3). Nejnižší hodnotu vykazuje Prosolv[®] ODT G2, a to díky nejnižší hodnotě energie předlisování (E_1). Po přidání léčiv dochází ke snížení E_{\max} u všech tabletovin. Domperidon má vyšší vliv na snížení E_{\max} v porovnání s lisinoprilem. Nejvyšší hodnoty **energie plastické deformace** (E_2) vykazuje z placeb Prosolv[®] ODT G2. Po přidání léčiv dochází ke snížení E_2 u všech tabletovin s vyšším vlivem domperidonu.
2. Vyšší **pevnost tablet v tahu** z placeb vykazuje Prosolv[®] ODT G2 a Parateck[®] ODT, nejnižší má Ludiflash[®]. Po přidání léčiva domperidon dochází ke snížení pevnosti tablet v případě všech formulací. Po přidání léčiva lisinopril se hodnota pevnosti tablet statisticky významně nemění s výjimkou tabletovin s Prosolvem[®] ODT G2, kde je zaznamenán lehký nárůst pevnosti.
3. **Oděr tablet** koreluje s hodnotami pevnosti tablet v tahu. Z placeb vykazuje nejvyšší hodnoty Ludiflash[®], nejnižší Prosolv[®] ODT G2. Po přidání domperidonu dochází ke zvýšení oděru tablet ze všech tabletovin, nejvíce v případě Prosolvu[®] ODT G2. Hodnota oděru pro Ludiflash[®] s domperidonem (1,1559 %) je jako jediná lehce nad lékopisný limit. Přídavek lisinoprilu nezpůsobuje navýšení oděru v případě žádné formulace.
4. Nejkratší **dobu rozpadu** vykazuje z placeb Ludiflash[®], což koresponduje s pevností a oděrem tablet a také s nejkratší **dobou smáčení**. Mezi hodnotami doby rozpadu tablet z placeb Prosolv[®] ODT G2 a Parateck[®] ODT není statisticky významný rozdíl, zatímco doba smáčení je nejdelší u Parateck[®] ODT. Po přidání léčiv k Ludiflash[®] a Prosolv[®] ODT G2 dochází k prodloužení doby rozpadu i smáčení tablet s vyšším vlivem lisinoprilu. Po přidání domperidonu k Parateck[®] ODT dochází ke zkrácení době rozpadu i

smáčení tablet, přídavek lisinoprilu způsobuje také zkrácení doby smáčení, doba rozpadu se ale prodlužuje. Doba rozpadu tablet ze všech formulací je menší než 30 s výjimkou Prosolv[®] ODT G2 + lisinopril (53 s), což splňuje lékopisný požadavek s limitem doby rozpadu 3 minuty.

5. Výsledky **porozity** nekorelují ve všech případech s dobou rozpadu a smáčení, z čehož vyplývá, že důležitějším faktorem pro tyto vlastnosti tablet je složení směsného suchého pojiva, případně přítomnost určitého typu rozvolňovačla.
6. Na základě hodnocení všech testovaných parametrů důležitých pro tablety dispergovatelné v ústech se jako nejvhodnější směsné suché pojivo pro léčivo lisinopril jeví Ludiflash[®] a pro léčivo domperidon Pardeck[®] ODT.

9 Literatura

1. **KUMAR, V. D., SHARMA, I., SHARMA, V.** A comprehensive review on fast dissolving tablet technology. *JAPS*, 2011; 1(5), s. 50-58. ISSN 2231-3354.
2. **HIRANI, J. J., RATHOD, D. A., VADALIA, K. R.** Orally Disintegrating Tablets: A Review. *Trop. J. Pharm. Res.*, 2009; 8(2), s. 161-172.
3. **NAGAR, P., SINGH, K., CHAUHAN, I., VERMA, M., YASIR, M., KHAN, A., SMARMA, R., GUPTA, N.** Orally disintegrating tablets: formulation, preparation, techniques and evaluation. *JAPS*, 2011; 1(4), s. 35-45. ISSN 2231-3354.
4. **COMOGLU, T., OZYILMAZ, E. D.** Orally disintegrating tablets and orally disintegrating mini tablets – novel dosage forms for pediatric use. *Pharm. Dev. Technol.*, 2019; 24(7), s. 902-914. ISSN: 1097-9867.
5. **SAHA, S., SHAHIWALA, A. F.** Multifunctional coprocessed excipients for improved tableting performance. *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2009; 6(2), s. 197-208. ISSN 1742-5247.
6. **SVAČINOVÁ, P.**, Pomocné látky pro pevné lékové formy. Přednáška. Univerzita Karlova, Farmaceutická Fakulta v Hradci Králové, květen 2020.
7. **JRS Pharma**: Prosolv ODT G2. Firemní Literatura., [cit. 2021-11-13]. Dostupné z: <https://www.jrspharma.com/pharma-wAssets/docs/brochures/PROSOLV-ODT-G2.pdf>
8. **BASF**: Ludiflash. Technical information. Firm. Lit., [cit. 2021-11-13]. Dostupné z: <https://pharma.basf.com/products/ludiflash>
9. **Merck KGaA**: Parteck ODT. Firm. Lit. Brochure. [cit. 2021-11-13]. Dostupné z: https://www.merckmillipore.com/CZ/cs/products/small-molecule-pharmaceuticals/formulation/solid-dosage-form/parteck-excipients/parteck-odt/rsmb.qB.oWQAAAFQ_bF2h03D,nav
10. **KOLEKTIV AUTORŮ**. Český lékopis 2017, Praha: Grada publishing a.s., 1. díl, 2017, s. 993. ISBN 978-80-271-0500-7.

11. **KHAN, T., et al.** An approach for rapid disintegrating tablet: A review. *IJPRD*, 2011; 3(3), s. 170-183. ISSN 0974-9446.
12. **BHOWMIK, D., et al.** Fast Dissolving Tablet: An Overview. *JOCPR*, 2009; 1(1), s. 163-177. ISSN 0975-7384.
13. **FU, Y., YANG, S., JEONG, S. H., KIMURA, S., PARK, K.** Orally fast disintegrating tablets: developments, technologies, taste-masking and clinical studies. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, 2004; 21(6), s. 433-475. ISSN 0743-4863
14. **MUŽÍKOVÁ, J.**, Perorální přípravky s řízeným uvolňováním LL II. Přednáška. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, prosinec 2020.
15. **SANTOSH, K. R., et al.** Fast dissolving tablets: Patient compliance dosage forms. *WJPPS*, 2019; 8(3), s. 280-300. ISSN 2278-4357.
16. **PFISTER, W.R., GHOSH, T. K.** Orally disintegrating tablets: products, technologies and development issues. *Pharm Technol.*, 2005, 29 (10), s. 136-150. ISSN 1543-2521.
17. **KREJZOVÁ, E., BĚLOHLAV, Z.** Maskování chuti účinných látek u orálně dispergovatelných tablet. *Chem. Listy*, 2014; 108, s. 17-24.
18. **ISLAM, A., HAIDER, S. S., REZA, MD. S.** Formulation and Evaluation of Orodispersible Tablet of Domperidone. *Dhaka Univ J Pharm Sci*, 2011; 10(2), s.117-122.
19. **MUŽÍKOVÁ, J.**, *Tablety - Tabulettae*. Přednáška. Univerzita Karlova, Farmaceutická Fakulta v Hradci Králové, listopad 2020.
20. **AKDAG, Y., GULSUN, T., IZAT, N., CETIN, M., ONER, L., SAHIN, S.** Evaluation of preparation methods for orally disintegrating tablets. *Med. Science*, 2020; 9(1), s. 265-269. ISSN 2147-0634.

21. **BRNIAK, W., et al.** Evaluation of co-processed excipients used for direct compression of orally disintegrating tablets (ODT) using novel disintegration apparatus. *Pharm. Dev. Technol.*, 2013; 18(2), s. 464-474. ISSN 1097-9867.
22. **GOEHEL, 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.
23. **AGIBA, A. M., ELDIN, A. B.** Insights into formulation technologies and novel strategies for the design of orally disintegrating dosage forms: A comprehensive industrial review. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, 2019; 11(9), s. 8-20. ISSN 2656-0097
24. **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*, 2000; 3(2), s. 58-63. ISSN 1461-5347.
25. **RABIŠKOVÁ, M., VETCHÝ, D.** Orálně dispergovatelné tablety. *Prakt. Lékáren.*, 2007; 3(4), s. 181-183. ISSN 1801-2434.
26. **MCLAUGHLIN, R., BANBURY, S., CROWLEY, K.** Orally Disintegrating Tablets: The Effect of Recent FDA Guidance on ODT Technologies and Applications. *Pharm. Technol.*, 2009; 9(5). ISSN 1543-2521.
27. **VELMURUGAN, S., VINUSHITHA, S.** Oral Disintegrating Tablets: An Overview. *IJCPS*, 2010; 1(2), s. 1-12. ISSN 0976-9390.
28. **NACHAEGARI, K., BANSAL, A. K.** Coprocessed Excipients for Solid Dosage Forms. *Pharm. Technol*, 2004; 28(1), s. 52-64. ISSN 1543-2521.
29. **DESAI, U., CHAVAN, R., MHATRE, P., CHINCHOLE, R.** A review: Coprocessed excipients. *IJPSRR*, 2012;12(2), s.93-105. ISSN 0976-044X.
30. **BOWLES, B. J., et al.** Co-processed Excipients for Dispersible Tablets – part 1: Manufacturability. *AAPS PharmSciTech*, 2018; 19(6), s. 2598-2609. ISSN 1530-9932.

31. **NADAVADEKAR, P., KOLIYOTE, S.** Coprocessed Excipients for Orally Disintegrating Dosage Form. *IJPRR*, 2014; 3(4), s. 95-100. ISSN 2278-6074.
32. **CHAUDHARI, P. D., PATHAK, A. A., DESAI, U.** A Review: Coprocessed Excipients – An Alternative to Novel Chemical Entities. *IJPCS*, 2012; 1(4), s. 1480-1498. ISSN 2277-5005.
33. **TRANOVÁ, T., MACHO, O., LOSKOT, J., MUŽÍKOVÁ, J.** Study of rheological and tableting properties of lubricated mixtures of co-processed dry binders for orally disintegrating tablets. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2022; 168, s.1-10. ISSN 0928-0987.
34. **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
35. **JACOB, B., BISHT, L. K., CHANDY, V.** Ludiflash – A novel excipient for patient friendly dosage form. *RRJoP*, 2017; 7(2), s. 5-7. ISSN 2230-9861.
36. **STAMM, A., MATHIS, C.** Verpressbarkeit von festen Hilfsstoffen für Direkttablettierung. *Acta Pharm. Technol. Suppl.* 1976; 22: s. 7-16. ISBN 978-3-7692-0396-7.
37. **FELL, J. T., NEWTON, J. M.** Determination of tablet strength by the diametral-compression test. *J. Pharm. Sci.* 1970; 59(5), s. 688-691. ISSN 0022-3549
38. **BI, Y., SUNADA, H., YONEZAWA, Y., DANJO, K., OTSUKA, A., K, I.** Preparation and Evaluation of a Compressed Tablet Rapidly Disintegrating in the Oral Cavity. *Chem. Pharm. Bull.* 1996; s. 2091
39. **MUŽÍKOVÁ, J., a kol.** Speciální praktická cvičení z farmaceutické technologie. Univerzita Karlova, Karolinum. 2019; s. 28. ISBN 978-80-246-4274-1
40. **BELOUSOV, V. A.** K voprosu o vybore optimalnikh davlenii pressovania při tablettirovanii lekarstvennykh poroshkov. *Khim Farm. Zh.*, 1976; 10, s. 105-111.

41. **HEJDUK, A., CZAJKA, S., LULEK, J.** Impact of co-processed excipient particles solidity and circularity on critical quality attributes of orodispersible minitables. Powder Technol., 2021; 387, s. 494-508.
42. **ABURUB, A., MISHRA, D., BUCKNER, I.** Use of compaction energetics for understanding particle deformation mechanism. Pharm. Dev. Tech., 2007; 12(4), s. 405-414.
43. **KOLEKTIV AUTORŮ.** Český lékopis 2017, Praha: Grada publishing a.s., 1. díl, 2017, s. 392. ISBN 978-80-271-0500-7.
44. **ISLAM, A., HAIDER, S.S., REZA, MD. S.** Formulation and evaluation of orodispersible tablet of domperidon. Dhaka. Univ. J. Pharm. Sci., 2011; 10(2), s. 117-122.