

UNIVERZITA KARLOVA  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ  
KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE



## **DIPLOMOVÁ PRÁCE**

Studium tabletovin a tablet ze sprejově sušených směsí  
léčiva a pomocných látek

Study of tableting materials and tablets from spray-dried mixtures  
of the drug and excipients

Hradec Králové 2023

Magdaléna Prejdová

„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 jsou řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové dne 24.04.2023

Magdaléna Prejdová

„Za odborné vedení, příjemnou spolupráci a cenné rady při zpracování této diplomové práce bych chtěla poděkovat paní doc. PharmDr. Jitce Mužíkové, Ph.D. Dále bych chtěla poděkovat Mgr. Thao Tranové za ochotu a odbornou konzultaci při vypracování této práce, za pomoc při realizaci experimentální části a za provedení diferenční skenovací kalorimetrie. Za přípravu sprejově sušených produktů děkuji Mgr. Thao Tranové, Ing. Vojtěchu Klimšovi z VŠCHT v Praze a Ing. Petru Koukalovi ze společnosti Zentiva, k.s. Za poskytnutí snímků mikrostruktury sprejově sušených prášků děkuji Mgr. Janu Loskotovi, Ph.D. z Univerzity Hradec Králové.“

# Obsah

<b>1</b>	<b>ABSTRAKT, ABSTRACT</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>ZADÁNÍ</b> .....	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK</b> .....	<b>6</b>
<b>4</b>	<b>ÚVOD</b> .....	<b>8</b>
<b>5</b>	<b>TEORETICKÁ ČÁST</b> .....	<b>10</b>
5.1	SPREJOVÉ SUŠENÍ.....	10
5.1.1	Popis technologie.....	10
5.1.2	Parametry procesu a jeho využití.....	15
5.2	SUCHÁ GRANULACE.....	17
5.3	PERORÁLNÍ TABLETY DISPERGOVATELNÉ V ÚSTECH.....	20
5.3.1	Definice, požadavky.....	20
5.3.2	Přímé lisování jako metoda výroby ODT.....	23
5.3.3	Směsná suchá pojiva.....	25
5.3.3.1	Prosolv <sup>®</sup> ODT G2.....	28
5.4	LÉČIVO APREPITANT.....	29
5.4.1	Charakteristika léčiva.....	29
5.4.2	Fyzikálně – chemické vlastnosti.....	30
<b>6</b>	<b>EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST</b> .....	<b>31</b>
6.1	POUŽITÉ SUROVINY.....	31
6.2	POUŽITÉ PŘÍSTROJE.....	32
6.3	POSTUP PRÁCE.....	36
6.3.1	Příprava sprejově sušených prášků.....	36
6.3.2	Hodnocení mikrostruktury prášků a tablet pomocí SEM.....	37
6.3.3	Diferenční skenovací kalorimetrie prášků.....	37
6.3.4	Příprava tabletovin.....	38

6.3.4.1	Příprava tabletovin se SSP pro přímé lisování.....	38
6.3.4.2	Příprava tabletoviny s aprepitantem a Prosolvem® ODT G2.....	39
6.3.4.3	Příprava tabletovin s granulátem .....	40
6.3.5	Hodnocení velikosti částic SSP a tabletovin laserovou difrakcí.....	41
6.3.6	Tokové vlastnosti SSP a tabletovin .....	42
6.3.7	Lisování tablet a hodnocení energetického profilu lisovacího procesu ..	43
6.3.8	Hodnocení pevnosti tablet v tahu.....	46
6.3.9	Hodnocení oděru tablet.....	46
6.3.10	Hodnocení doby rozpadu tablet .....	47
6.3.11	Hodnocení doby smáčení.....	47
6.3.12	Statistické vyhodnocování výsledků.....	48
<b>7</b>	<b>VÝSLEDKY .....</b>	<b>49</b>
7.1	TABULKY.....	49
7.1.1	Distribuce velikosti částic.....	49
7.1.2	Tokové vlastnosti SSP a tabletovin .....	50
7.1.3	Energetické hodnocení lisovacího procesu.....	54
7.1.4	Pevnost tablet v tahu .....	55
7.1.5	Oděr tablet.....	59
7.1.6	Doba rozpadu tablet.....	60
7.1.7	Doba smáčení tablet.....	62
7.2	GRAFY .....	63
<b>8</b>	<b>DISKUSE.....</b>	<b>67</b>
8.1	HODNOCENÍ VELIKOSTI ČÁSTIC SSP A TABLETOVIN LASEROVOU DIFRAKČÍ.....	71
8.2	TOKOVÉ VLASTNOSTI SSP A TABLETOVIN .....	72
8.3	HODNOCENÍ ENERGETICKÉHO PROFILU LISOVACÍHO PROCESU.....	73
8.4	HODNOCENÍ PEVNOSTI TABLET V TAHU A ODĚRU TABLET .....	75
8.5	HODNOCENÍ DOBY ROZPADU A DOBY SMÁČENÍ TABLET.....	76
<b>9</b>	<b>ZÁVĚR .....</b>	<b>78</b>
<b>10</b>	<b>POUŽITÁ LITERATURA.....</b>	<b>80</b>

# 1 ABSTRAKT, ABSTRACT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra:	Farmaceutické technologie
Školitel:	doc. PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.
Konzultant:	Mgr. Thao Tranová
Student:	Magdaléna Prejdová
Název diplomové práce:	Studium tabletovin a tablet ze sprejově sušených směsí léčiva a pomocných látek

Tato práce se zabývá studiem vlivu třech různých velikostních frakcí sprejově sušených prášků (SSP) na tokové vlastnosti a na lisovatelnost tabletovin. Cílem bylo získat tablety dispergovatelné v ústech se špatně rozpustným léčivem aprepitantem. Různá velikost částic byla získána odlišným nastavením průtoku dusíku během sprejového sušení. SSP byl složený z léčiva aprepitantu a z ftalátu hypromelosy v poměru 1:2. Struktura SSP byla testována prostřednictvím skenovací elektronové mikroskopie. SSP byly součástí přímo lisovatelných tabletovin anebo tabletovin z granulátů. Všechny tabletoviny obsahovaly směsné suché pojivo Prosolv<sup>®</sup> ODT G2, sladidlo sukralosu a mazadlo stearan hořečnatý. Testovanými parametry prášků a tabletovin byly velikost částic a tokové vlastnosti. Tablety byly lisovány na materiálovém testovacím zařízení Zwick/Roell lisovací silou 2,5 kN. Lisovací proces byl hodnocen prostřednictvím energetického profilu lisovacího procesu. Testované vlastnosti tablet byly pevnost tablet v tahu, oděr, doba rozpadu a doba smáčení.

SSP byly tvořeny sférickými dutými částicemi. Částice SSP o největší průměrné velikosti částic o  $d_{v50}$  45,10  $\mu\text{m}$  (AK) byly snadno deformovatelné, zatímco částice SSP o nejmenší průměrné velikosti částic o  $d_{v50}$  24,20  $\mu\text{m}$  (AJ) byly odolnější vůči deformaci. S rostoucí velikostí částic a snižující se sypnou hustotou rostly jednotlivé energie lisovacího procesu, kromě energie elastické deformace ( $E_3$ ), která byla na těchto proměnných nezávislá. Nejnižší naměřené hodnoty energií se vyskytovaly u tabletoviny s nesprejově sušeným léčivem. Nejvyšší pevnost tablet v tahu a nejdelší dobu rozpadu měly tablety se SSP připravené přímým lisováním, které ale zároveň nesplňovaly lékopisné požadavky

na ODT. Tablety připravené ze všech granulátů vykazovaly optimální dobu rozpadu a dobu smáčení, tablety s frakcí AK měly vyšší pevnost a tablety s frakcí AJ hodnotu oděru nad lékopisným limitem 1 %. Pro výrobu orodispergovatelých tablet byla neoptimálnější tabletovina s granulátem se sprejově sušeným práškem o střední průměrné velikosti částic o  $d_{v50}$  31,80  $\mu\text{m}$  (AC).

## ABSTRACT

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of:                    Pharmaceutical Technology  
Mentor:                               doc. PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.  
Konzultant:                       Mgr. Thao Tranová  
Student:                             Magdaléna Prejdová

Title of Thesis:                    Study of tableting materials and tablets from spray-dried mixtures of the drug and excipients

This work deals with the influence of three different size fractions of spray dried powders (SDP) on flow properties and on the compressibility of tablets. The aim was to obtain orodispersible tablets with a poorly soluble drug aprepitant. Different particle sizes were obtained by different nitrogen flow rates during spray drying. The SDP were composed of aprepitant and hypromellose phthalate in a 1:2 ratio. The structure of the SDP was tested by scanning electron microscopy. SPD were part of directly compressible tableting materials or tableting materials made from granulates. All tablets contained the co-processed dry binder Prosolv<sup>®</sup> ODT G2, the sweetener sucralose and the lubricant magnesium stearate. The tested parameters of powders and tableting materials were particle size and flow properties. The tablets were compressed by material testing machine the Zwick/Roell with a compression force of 2.5 kN. The compression process was evaluated by using the energy profile of the compression process. The tested properties of tablets were tensile strength, friability, disintegration time and the wetting time.

SDP were made up of spherical hollow particles. The SDP particles with the largest average particle size of  $d_{v50}$  45,10  $\mu\text{m}$  (AK) were easily deformable, while the SDP particles with the smallest average particle size of  $d_{v50}$  24,20  $\mu\text{m}$  (AJ) were more resistant to deformation. With increasing particle size and decreasing bulk density, the individual energies of the compression process increased, except for the energy of elastic



deformation ( $E_3$ ), which was independent of these variables. The lowest measured energy values occurred in tablets with non-spray dried drugs. The tablets with SDP prepared by direct compression had the highest tensile strength and the longest disintegration time, which at the same time did not meet pharmacopoeia requirements for ODT. Tablets prepared from all granulates showed optimal disintegration time and wetting time, tablets with fraction AK had higher tensile strength and tablets with fraction AJ had friability value above the pharmacopoeia limit of 1 %. The most optimal tableting material, for the production of orodispersible tablets, was a tableting material made from granulate with a spray-dried powder of medium average particle size  $d_{v50}$  31.80  $\mu\text{m}$  (AC).

## 2 ZADÁNÍ

Cílem práce bylo hodnocení tabletovin a tablet obsahujících tři velikostní frakce sprejově sušeného produktu složeného z léčiva aprepitant a ftalátu hypromelosy v poměru 1:2. Sprejově sušené prášky byly nejprve zkoumány samostatně metodami skenovací elektronové mikroskopie, diferenční skenovací kalorimetrie, laserové difrakce a testovány na tok prášku z hlediska indexu stlačitelnosti a Hausnerova poměru. Sprejově sušený prášek byl následně lisován přímo s pomocnými látkami anebo byl podroben před lisováním suché granulaci.

U kompletních tabletovin byl testován tok prášku z hlediska indexu stlačitelnosti a Hausnerova poměru, dále lisovatelnost pomocí energetického profilu lisovacího procesu. Struktura tablet byla studována pomocí SEM. Dále byly tablety hodnoceny z hlediska jejich pevnosti v tahu, oděru, doby rozpadu a doby smáčení. Pro porovnání byla stejnými metodami hodnocena i tabletovina obsahující pouze čisté léčivo a směsné suché pojivo Prosolv<sup>®</sup> ODT G2.

Cílem bylo také zjistit, zda je některá z testovaných tabletovin vhodná pro přípravu perorálních tablet dispergovatelných v ústech.

### 3 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

AC		sprejově sušený produkt o $d_{v50} = 31,80 \mu\text{m}$
AJ		sprejově sušený produkt o $d_{v50} = 24,20 \mu\text{m}$
AK		sprejově sušený produkt o $d_{v50} = 45,10 \mu\text{m}$
API		„active pharmaceutical ingredient“ – léčivo
CPE		koprosesané pomocné látky (směsná suchá pojiva)
ČL		Český lékopis
D	[mm]	průměr tablety
$d_{v10}, d_{v50}, d_{v90}$	[ $\mu\text{m}$ ]	objemová distribuce
DR	[s]	dobrá rozpadu
DSC		diferenční skenovací kalorimetrie
$E_1$	[J]	energie předlisování
$E_2$	[J]	energie plastické deformace
$E_3$	[J]	energie elastické deformace
$E_{\text{lis}}$	[J]	energie lisování
$E_{\text{max}}$	[J]	celková energie lisovacího procesu ( $E_1 + E_2 + E_3$ )
F	[N]	destrukční síla
H	[mm]	výška tablety
HP		Hausnerův poměr
HPMCP		hydroxypropylmethylcelulosaftalát
IS		index stlačitelnosti
LS	[kN]	lisovací síla
M	[g/mol]	molekulová hmotnost

m	[g]	hmotnost
m <sub>1</sub>	[g]	hmotnost tablet před oděrem
m <sub>2</sub>	[g]	hmotnost tablet po oděru
MgSt		stearan hořečnatý
Ø		průměrná hodnota
P	[MPa]	pevnost tablet v tahu
PL		přímé lisování
Pl	[%]	plasticita
PRO		Prosolv <sup>®</sup> ODT G2
SD		směrodatná odchylka
SEM		skenovací elektronová mikroskopie
SSP		sprejově sušený produkt
Suk		sukralosu
TGR		tabletovina s granulátem
t	[s]	čas
V <sub>f</sub>	[ml]	setřesný objem
V <sub>0</sub>	[ml]	sypaný objem
ρ <sub>setř.</sub>	[g/ml]	setřesná hustota
ρ <sub>syp.</sub>	[g/ml]	sypaná hustota

## 4 ÚVOD

Jednou z nejčastěji používaných lékových forem jsou tablety, a to díky jejich jednoduché aplikaci, snadné dostupnosti, dobré stabilitě a nízké ceně. Tablety lze vyrobit vylisováním granulátů získaných prostřednictvím metod suché nebo vlhké granulace, anebo přímým lisováním. Princip přímého lisování spočívá ve smíchání aktivní substance s pomocnými látkami a následném lisování vzniklé tabletoviny. Metoda přímého lisování přináší celou řadu výhod, z nichž lze uvést např. rychlejší a levnější výrobní proces a nižší variabilitu výroby. Představuje metodu volby pro zpracování látek citlivých na vlhkost a vyšší teplotu.

Koprocessované pomocné látky jsou speciální pomocné látky, které ve své struktuře obsahují dvě anebo více pomocných látek. Pro jejich výrobu se nejčastěji využívá metoda sprejového sušení, při které je sušen roztok nebo suspenze pomocných látek a vzniká monočásticová struktura. Koprocessované pomocné látky zlepšují např. tokové a lisovací vlastnosti tabletoviny, snižují citlivost tabletoviny k mazadlům apod. Často se také jedná o multifunkční pomocné látky, které se hojně využívají při výrobě perorálních tablet dispergovatelných v ústech (ODT). Příkladem takové pomocné látky je Prosolv<sup>®</sup> ODT G2, který obsahuje mikrokrystalickou celulosu, koloidní oxid křemičitý, mannitol, fruktózu a kros повідon. ODT jsou tablety, které se po vložení do dutiny ústní rychle rozpadají. Limit Evropského lékopisu 10 pro dobu rozpadu jsou 3 minuty, ačkoliv v praxi jsou vyvíjeny ODT s kratší dobou rozpadu tak, aby zajistily pacientovi, co největší komfort. ODT jsou vhodné pro pacienty, kteří mají polykací obtíže, pro pediatrickou a geriatrickou populaci, pro pacienty s psychickými obtížemi a pro pacienty s opakovanými kinetózami a vomitem. <sup>1</sup>

Sprejově sušený produkt může obsahovat také léčivo spolu s polymerní pomocnou látkou. Polymer může podržet léčivo v amorfní lépe rozpustné formě, jako tomu bylo v našem případě, kdy bylo nakombinováno léčivo aprepitant s ftalátem hypromelosy. Aprepitant je léčivo z kategorie BCS 4, tedy jeho krystalická forma je špatně rozpustná, což není ideální vlastnost pro tablety dispergovatelné v ústech. <sup>2</sup>

Studium tabletovin a tablet s obsahem tří velikostních frakcí sprejově sušeného produktu léčiva aprepitantu a ftalátu hypromelosy se stalo náplní této diplomové práce.

Využity byly technologie přímého lisování, suché granulace a následného lisování granulátu.

## 5 TEORETICKÁ ČÁST

### 5.1 SPREJOVÉ SUŠENÍ

#### Charakteristika

Sprejové sušení představuje jednoduchou a rychlou metodu, při které dochází k přeměně roztoku, suspenze nebo emulze na suchý prášek v prostředí horkého inertního plynu. Nejčastěji se jedná o vzduch nebo kyslík. Je zcela zásadní, aby tryska vytvářela drobné kapičky, které se následně vysouší v horké atmosféře tak, aby vznikla amorfní fáze. Vzniklým produktem je prášek, granulát nebo aglomerovaný prášek. Sprejově sušený produkt může být složen z mikročástic (10–50  $\mu\text{m}$ ) anebo z aglomerátů (do 3 mm). Výsledný produkt je ovlivňován operačními podmínkami, ale také složením suroviny. Metoda sprejového sušení přináší celou řadu výhod, pro které je hojně využívána. Jednak zvyšuje rychlost rozpouštění a rozpustnost dané látky, jednak ovlivňuje vzhled, tokové vlastnosti, disoluci, dispergovatelnost, biologickou dostupnost a rovněž i stabilitu přípravku. Metoda může být použita pro tepelně odolné, ale i tepelně citlivé materiály.<sup>3,4</sup>

První primitivní sprejová sušárna, která postrádala procesní efektivitu a bezpečnost, byla patentová již v roce 1872 Samuelem Percym. Od té doby se metoda zdokonalovala a dále vyvíjela. Ve 20. letech 20. století našla metoda uplatnění v potravinářském průmyslu při výrobě sušeného mléka. Velký průlom ve vývoji metodiky sprejového sušení byl zaznamenán během období 2. světové války, kdy bylo potřeba snížit objem a hmotnost přenášených potravin. Po poválečném období se metoda dále rozvíjela a našla uplatnění v řadě oborů, např. v potravinářském, lékařském, chemickém, farmaceutickém, polymerním a biotechnologickém průmyslu.<sup>3</sup>

#### 5.1.1 Popis technologie

Proces můžeme zpravidla rozdělit do tří hlavních fází: 1. Atomizace

2. Přeměna kapek na částice

### 3. Sběr částic

Nastavení technologického procesu a vlastnosti použitých surovin mají velký dopad na efektivitu celého sušícího procesu a také na výsledné vlastnosti sušeného prášku.<sup>3</sup>

#### 1. Atomizace

První fáze začíná atomizací zásobní disperze do podoby drobných kapiček díky sníženému povrchovému napětí. Během rozprášení zásobní disperze se zvětšuje povrch kapiček, a tím dochází k optimalizaci přenosu tepla a hmoty mezi sušícím médiem a částicemi kapaliny. Kapičky mohou být tvořeny prostřednictvím odstředivé, tlakové, elektrostatické anebo ultrazvukové energie, která je produkována pomocí různých typů atomizérů. Atomizéry specificky volíme podle požadovaných vlastností produktů jako jsou velikost, tvar a struktura částic. Při výběru atomizéru musíme vzít také v úvahu povahu použité disperze.<sup>3</sup>

Rozeznáváme několik druhů atomizérů, např. rotační a ultrazvukový atomizér, hydraulický a pneumatický tryskový rozprašovač.<sup>3</sup>

**Rotační atomizér** působí na principu odstředivé síly, díky které je přiváděná disperze urychlována směrem k periférii vodorovného kotouče, kde dochází k tvorbě kapiček. V kotoučích bývají často zabudované různé drážky, které usnadňují kontrolu nad roztokem nebo disperzí.

**Výhody:** jednotná velikost vzniklých částic, nízkotlaký provoz, vysoká účinnost a vysoká rychlost přísunu suroviny, vhodné pro abrazivní materiály

**Nevýhody:** vysoká cena, nelze použít na horizontální a malé komory sprejové sušárny, nevhodné pro viskózní látky<sup>3</sup>

**Hydraulické tryskové atomizéry** jsou tvořeny postupně se zužujícím potrubím, do kterého je přiváděna napájecí disperze pod tlakem. Ústí trysky se pohybuje okolo 0,4 až 4 mm. Z ústí prostupuje disperze vysokou rychlostí za současného poklesu tlaku a atomizace. Bývají také známy jako jednokapalinové trysky.

**Výhody:** nízká cena, použití úzké sušící komory, vznik částic s vyšší hustotou



**Nevýhody:** vysoké rychlosti způsobují hrubé a méně homogenní nástřiky (široká distribuce velikosti částic), nevhodné pro vysoce viskózní látky<sup>3</sup>

**Pneumatické tryskové atomizéry** jsou obvykle dvoukapalinové (ale mohou být i vícekapalinové), kde do trysky jsou vedeny dvě oddělené fáze, které představují vstupní disperzi a stlačené plynné atomizační médium. Obě fáze se setkávají buď uvnitř, nebo vně trysky. K atomizaci dochází prostřednictvím vysokých třecích sil, které vznikají nad povrchem kapaliny rychlým proudem plynu.

**Výhody:** vhodné pro látky s vysokou viskozitou, produkce velmi jemných kapiček, vhodné pro laboratorní měření (stačí malá komora)

**Nevýhody:** potřeba velkého množství stlačeného plynu, produkce částic o nízké hustotě<sup>3</sup>

**Ultrazvukový atomizér** využívá ultrazvukovou energii k rozprašování kapiček. Velikost kapiček lze ovlivnit nastavením frekvence vibrací výstupní trysky.

**Výhody:** vznik částic s úzkou distribucí částic, možnost samočištění<sup>5</sup>

## 2. Přeměna kapek na částice

Tato fáze je zcela zásadní a klíčová. V sušící komoře totiž dochází ke spojení kapiček s horkým plynem, při kterém se odpařuje přebytečná voda nebo rozpouštědlo a vzniknou suché částice. Nejčastěji využívaným sušícím plynem je ohřátý a filtrovaný atmosférický vzduch, ale lze použít i jiné inertní plyny, v závislosti na vlastnostech přiváděných kapiček. Sušící komory jsou obvykle válcovitého tvaru zakončené obráceným kuželem směrem k základně. Měly by být dostatečně velké, aby se zajistila potřebná doba pro vysušení kapének, tak aby se nehromadily na stěnách komory. Průtok mezi kapičkami a horkým plynem může být souprroudý, protiproudý a smíšený.<sup>3</sup>

Při **souprroudém toku**, jak již název napovídá, proudí kapičky i ohřáté médium z horní části komory a zároveň jí paralelně prostupují. Nejvyšší teplota se nachází uvnitř sušící komory, a proto zde dochází k rychlému odpaření rozpouštědla. Díky tomu sušené částice nejsou vystaveny tak vysokým teplotám.<sup>3</sup>

V případě **protiproudého uspořádání** jsou atomizované kapičky přiváděny v horní části a ohřátý plyn ze spodní části sušící komory. Toto provedení je pokládáno za nejúčinnější, protože horký vzduch proudí spodem a zpomaluje pád nastříknutých kapiček, a tím dochází k efektivnějšímu a delšímu sušení kapiček v komoře. Nevýhodou je, že na rozdíl od sou proudého průtoku zde dochází k odevzdání části tepla do okolí, a proto se kapičky s rozpouštědlem setkávají i s nižšími teplotami. Zatímco ve spodní části komory jsou vystavovány vysokým teplotám, a proto toto proudění není vhodné pro tepelně degradovatelné látky. <sup>3</sup>

**Smíšený průtok** kombinuje dvě předchozí uspořádání. Nastříkované kapičky proudí vzestupně ze spodní části a naráží do ohřátého plynu přiváděného z horní části kolony. Usušené částice i sušící plyn jsou poté odváděny na dně komory. Výhodou tohoto provedení je prodloužená doba expozice mezi sušenými částicemi a plynem. Smíšený průtok je nejvhodnější pro termolabilní látky a také je při něm získána nejvyšší kvalita produktu. <sup>3</sup>

Sušení může probíhat podle následujících operačních podmínek:

Při **otevřeném cyklu** se ohřívá atmosférický vzduch potřebný pro vysoušení disperzí. Použitý vzduch se poté očistí a navrátí do atmosféry. <sup>6</sup>

Při **uzavřeném cyklu** se opakovaně využívá tentýž sušící plyn, nejčastěji dusík, k sušení hořlavých rozpouštědel, toxických a výbušných látek. <sup>6</sup>

**Polouzavřený cyklus** funguje na dvou základních principech. Prvním je samo-inertizující režim, kdy je sušící médium zahříváno prostřednictvím topného tělesa, který spaluje vzduch. Druhým je režim s částečnou recyklací, při kterém je větší množství již použitého plynu vtahováno zpět do sušící komory. <sup>6</sup>

A posledním je **aseptický systém**, během kterého je sterilní kapalina vysušena na prášek ve vhodném sterilním prostředí. <sup>5,6</sup>

### 3. Sběr částic

Dalším krokem je shromáždění a oddělení jednotlivých suchých částic od sušícího plynu. K tomu se využívá separace probíhající ve dvou fázích. První fáze, známá také jako primární separace, se vyznačuje oddělením částic s největší hustotou, které se nahromadily na dně sušící komory. Během druhé fáze (sekundární separace) dochází k separaci nejmenších a nejjemnějších částic. Ty bývají přesunuty do externích přístrojů, které umožňují odstranění přítomného vlhkého vzduchu. Pro tyto účely se běžně používají sušící kolektory: cyklónové separátory, tkaninové filtry a elektrostatické odlučovače. Pokud ani ty nedosáhnou dostatečné účinnosti, přidá se další sběrný systém, tzv. mokré pračky. Mokré pračky zachycují poslední uniklé částice v proudu vzduchu, a zároveň tento vzduch čistí a ochlazují před jeho znovunavrácením do atmosféry.<sup>3</sup>

**Cyklonový separátor** využívá odstředivé síly k separaci usušených částic od vzduchu. Vzduch koná rychlý otáčivý pohyb, čímž vzniká odstředivá síla.<sup>3</sup>

**Filtrace na principu sáčků** je často používaná metoda při sprejovém sušení. Násypkou prostupuje vzduch s pevnými částicemi pod tlakem nebo sáním do tkaninového filtru. Částice jsou zachyceny na povrchu sáčku, zatímco vzduch jím volně proudí a je odváděn z přístroje. Částice jsou poté nahromaděny prostřednictvím pulzů stlačeného vzduchu, který je vstříkován v protiproudu dovnitř sáčků.<sup>3</sup>

**Elektrostatické odlučovače** jsou velice účinné, avšak nákladné zařízení. Částice jsou od vzduchu oddělovány prostřednictvím elektrostatických sil.<sup>3</sup>

Výsledný produkt o požadovaných vlastnostech mnohdy nelze získat v jednostupňovém procesu, a proto se vhodně kombinuje s dalšími procesy a úpravami probíhajícími před, během nebo po sprejovém sušení. Příkladem může být úprava roztoku před sušením do podoby suspenze nebo koloidu, nebo odstranění přebytkové vlhkosti sekundárním sušením.<sup>7,8</sup>

### 5.1.2 Parametry procesu a jeho využití

Existuje celá řada důležitých parametrů, které ovlivňují proces sprejového sušení a ty mají značný vliv na konečné vlastnosti produktu.<sup>3</sup>

Jedním z těchto parametrů je např. **atomizační tlak**, který ovlivňuje velikost kapiček především u tryskových atomizérů, které provádí atomizaci pod tlakem. Platí, že velikost kapiček se snižuje s rostoucím tlakem.<sup>3</sup>

Dalším důležitým parametrem je **průtok nastříkované disperze** ("feed flow rate"). Pokud bude atomizační tlak v průběhu procesu konstantní a rychlost průtoku disperze suroviny se bude zvyšovat, tak se také bude zvyšovat velikost atomizovaných kapiček. Velká rychlost přísunu suroviny může ale vést k neefektivní práci, neboť se mohou tvořit příliš hrubé částice.<sup>3, 5, 7</sup>

**Viskozita disperze suroviny** má vliv na velikost vytvořených kapiček. S vyšší viskozitou disperze suroviny se spotřebuje více atomizační energie a pro štěpení kapiček už zbude méně energie, a proto budou kapičky větší. Pokud ale zvýšíme teplotu suroviny, viskozita se sníží a výsledné kapičky budou menší. Viskozita disperze suroviny by měla mít nižší hodnoty pro dosažení dostatečné homogenity rozprašování. Nejčastěji používaná rozpouštědla jsou např. voda, methanol, ethanol, aceton a ethylacetát.<sup>3, 5, 9</sup>

**Vstupní teplota** zahřátého sušícího média je měřena před vstupem do sušící komory. Ovlivňuje rychlost odpařování nastříkované disperze a také má vliv na stupeň vlhkosti. Pokud je vstupní teplota vyšší, dochází k rychlejšímu odpařování disperze suroviny. To, ale není vždy žádoucí. Při volbě správné vstupní teploty musíme myslet na vlastnosti samotné suroviny, tak aby nedošlo k její teplotní degradaci.<sup>3, 5, 7</sup>

**Průtok sušícího plynu** by měl být dostatečně nízký tak, aby se dosáhlo odstranění vlhkosti uvnitř částic. Nižší průtok plynu způsobuje pomalejší pohyb částic uvnitř sušící komory, a to vede k prodloužení doby sušení. Obecně se udává, že by sušené částice neměly být uvnitř komory déle než pár sekund (obvykle 10–15 s).

Na druhou stranu se doporučuje zvýšit průtok plynu pro dosažení vyšší separační účinnosti cyklonem.<sup>3,5</sup>

**Výstupní teplota** je parametr, který není přímo regulován operátorem. Během sprejového sušení totiž dochází k výměně tepla mezi kapičkami a sušícím plynem uvnitř komory, kterou nelze přímo kontrolovat. Obvykle se jedná o nejvyšší teplotu, na kterou lze daný sušený produkt zahřát. Uvádí se, že čím vyšší je výstupní teplota, tak tím nižší bude obsah zbytkového rozpouštědla.<sup>3,5</sup>

## Využití

Technika sprejového sušení se hlavně využívá pro výrobu mikročastic, které jsou určeny pro účely enkapsulace a pro systémy s cíleným podáním léčiv. Taková léčiva mohou být podána pulmonálně, nazálně, perorálně, oftalmologicky, parentálně nebo také vaginálně. Výhodou tohoto procesu je, že lze vysušit látky citlivé na teplo, jako jsou např. proteiny a enzymy, aniž by došlo k narušení jejich biologické aktivity. Jak již bylo nastíněno, sprejové sušení se používá při výrobě biodegradabilních mikročastic. Ty jsou obvykle tvořeny komplexem API s určitým polyesterem. Polyester má celou řadu užitečných vlastností, kam řadíme např. lehkost zpracování, dobrou biokompatibilitu a odbouratelnost. Díky tomu můžeme řídit uvolňování léčiva v čase, čehož se hojně využívá například při léčbě rakoviny.<sup>3,4,7,8</sup>

Další možnost, jak pozměnit uvolňování léčiva, je zavedení hydrofilní domény na sprejově sušené částice. Různé deriváty celulosy (HPMC, MC atp..) jsou často využívány jako hydrofilní polymery. Vliv použité koncentrace připojeného hydrofilního polymeru ovlivňuje chování celého systému. Vyšší koncentrace polymeru vede k rychlejšímu gelovatění a zpomalenému uvolňování léčivé látky. Zatímco hydrofilní potah o nízké koncentraci může vést k urychlenému uvolňování léčiv, které jsou ve vodě špatně rozpustné vlivem lepší smáčivosti.<sup>3</sup>

Sprejové sušení se také může využít pro zvýšení rozpustnosti dané látky ve vodě, a to zmenšením velikosti částic. Lepší rozpustnosti ve vodě lze také dosáhnout při současném sušení ve vodě dobře rozpustné látky se špatně rozpustným až nerozpustným léčivem.<sup>8,10</sup>

Velké uplatnění našlo sprejové sušení i při výrobě aerosolů suchých prášků, kde si takto vyrobené homogenní disperze zachovávají aerodynamické vlastnosti po celou dobu použitelnosti. <sup>3, 10</sup>

Mezi další možné příklady použití metody sprejového sušení řadíme: získávání rostlinných extraktů, přípravu probiotik a výrobu vakcín. <sup>3, 7, 10</sup>

Další možností, jak využít sprejově sušené prášky, je jejich použití při přímém lisování, neboť vykazují lepší tokové vlastnosti než látky původní. <sup>10</sup>

## 5.2 SUCHÁ GRANULACE

Granulace je proces, při kterém dochází k tvorbě aglomerátů tzv. granulí, z malých jemných nebo hrubých částic. Granuláty, známé také jako zrněné prášky, jsou podle ČL 2017 perorálně podávané léčivé přípravky, které jsou vytvořené z pevných suchých shluků částic prášků dostatečně odolných vůči mechanickému namáhání. Granuláty lze nejčastěji získat prostřednictvím vlhké anebo suché granulace. Vlhká granulace využívá granulační tekutinu (vlhčivo, či roztok pojiva ve vlhčivu) k tvorbě aglomerátů, zatímco suchá granulace kapalinu nepoužívá. Jedná se o důležitý meziprodukt při výrobě tablet a zároveň představují samostatnou lékovou formu. Granuláty lze užívat přímo, anebo se nejprve rozpouští, či dispergují ve vodě. Pro účely dalšího zpracování, zpravidla tabletování se využívají nejčastěji granule o velikosti 0,2–0,5 mm, ačkoliv se povolený interval velikostí částic pohybuje v rozmezí 0,2–4 mm. <sup>11, 12</sup>

Příprava granulátů je spojena s řadou výhod, mezi které např. patří: fixace účinné látky na látky pomocné, což je podstatné pro zajištění obsahové stejnoměrnosti finální lékové formy, zlepšení lisovacích vlastností a sypnosti, snížení prašnosti během granulačního procesu, zlepšení vzhledu, zvýšení hustoty práškové směsi, čímž se sníží objem na jednotku hmotnosti. <sup>11, 12</sup>

Ideální granulát by měl splňovat následující požadavky: <sup>11</sup>

- částice by se měly co nejvíce blížit kulovitému tvaru a měly by se vyznačovat úzkou distribucí velikostí částic,

- částice by měly mít přiměřenou velikost tak, aby vyplnily prostory mezi dalšími částicemi,
- granulát by měl mít vhodnou vlhkost a pevnost.

Vlastnosti výsledného granulátu se odvíjí od fyzikálně-chemických vlastností použitých účinných a pomocných látek a od typu granulační metody. <sup>11</sup>

Zjevnou výhodou suché granulace je absence použití vlhčiva. Z procesního hlediska představuje jednoduchou a účinnou metodu s nízkými provozními náklady, která je zároveň šetrná k životnímu prostředí. V některých případech představuje řešení víčkování tablet. Suchou granulaci lze také využít ke zhutnění prášků před enkapsulací. <sup>13, 14</sup>

Nevýhodou tablet vyrobených suchou granulací, oproti vlhké granulaci, je jejich nižší pevnost, což může být problém, například, při potahování tablet. Mezi další nevýhody lze uvést vyšší riziko segregace během procesu mísení a ovlivnění toku prášku. <sup>14</sup>

Příprava granulátu suchou granulací může probíhat dvěma způsoby, a to briketací anebo kompaktací. Tyto metody se vyznačují podobným průběhem, avšak s odlišnými výsledky. <sup>11, 14</sup>

### 1) Briketace

Metoda briketace bývá také označovaná jako metoda předkomprese či dvojitě komprese. Briketace představuje nejméně nákladnou metodu výroby granulátu, která je hojně využívána pro hydrolyzující a termolabilní léčiva. <sup>14</sup>

Jednotlivé složky budoucí tabletoviny jsou nejprve zváženy a smíchány. V této fázi je vhodné přidat pouze poloviční množství mazadla, tak aby došlo ke zlepšení sypnosti práškové směsi, a aby se vyhnulo lepení tabletoviny na matrici během předběžného stlačování. Prášková směs je vylisována do větších plochých tablet, tzv. briket, anebo do palet pomocí tabletovacího lisu, nebo častěji prostřednictvím velkého rotačního lisu, bez potřeby dodávky tepla. Tato fáze je označována jako předlisování a tlak používaný pro výrobu briket je obvykle menší než při finálním lisování tablet. Hotové brikety mají obvykle průměr 25 mm a výšku 10-15 mm. Brikety jsou

rozdrceny nebo rozemlety do podoby granulí. Nejčastěji se používá kladivový mlýn. Granule jsou poté prostřednictvím síťovacího zařízení přesítovány. Velikost zrn je určena velikostí ok síta. Získané granule o požadované velikosti se smíchají s dalšími pomocnými látkami a přidá se zbytek mazadla. Připravený granulát je poté podroben lisování do podoby tablet.<sup>14</sup>

Během procesu suché granulace vzniká velké množství prachu, který způsobuje menší soudržnost tablet. Uvolněný prach může také vést k většímu riziku křížové kontaminace. Mezi další nevýhody briketace řadíme např. nízkou kapacitu výrobního zařízení (pouze 30-50 kg/h), obtížnou kontrolu procesu a časté čištění.<sup>13, 14</sup>

Briketace ustupuje do pozadí a stále více se do popředí dostává metoda válcového zhutňování.<sup>14</sup>

## 2) Kompaktace

Válcového zhutňování (kompaktace) se využívá již od konce 19. století a uplatňuje se v celé řadě průmyslových odvětví. V porovnání s briketováním má kompaktace mnoho výhod. Vyznačuje se větší výrobní kapacitou (až 100 000 kg/h), menší potřebou práškového mazadla a lepší kontrolou nad operačními parametry a dobou prodlevy. Během procesu kompaktace dochází k tvorbě tenkého výlisku prostřednictvím velkého tlaku, který je vytvářen jednotlivými protiběžnými válci na prášek. Válcový lis pracuje na kontinuálním principu. Válce mohou mít buď hladký povrch, anebo různě rýhovaný, či vroubkovaný. S využitím různých druhů pasů lze získat vločky (hladké válečky), nebo husté brikety (mandlového nebo tyčinkového tvaru). Prostor mezi válci může být rozdělen do 3 zón, ve kterých se uplatňují odlišné mechanismy. První je tzv. podávací zóna, ve které se vyskytuje jen malé napětí, a jednotlivé částice se tam přeskupují. Ve druhé zhutňovací zóně dochází k plastické deformaci anebo k lomu částic kvůli přítomné lisovací síle. Třetí zóna je označována jako vytlačovací.<sup>13</sup>

Kompaktáty se poté opět melou a nechají se prosít v síťovacím zařízení. Po přidání mazadla a jiných pomocných látek následuje lisování tablet.<sup>13, 14</sup>



Pro dosažení optimální kompaktace je zapotřebí splnit tyto podmínky: <sup>13</sup>

- rovnoměrný a dostatečný přívod práškové směsi do podávací zóny,
- prášková směs musí projít nejužší částí válcové mezery,
- přítomnost vakua zlepšuje přísun materiálu mezi válce,
- rovnoměrná distribuce lisovací síly na válcem sevřenou práškovou směs.

## 5.3 PERORÁLNÍ TABLETY DISPERGOVATELNÉ V ÚSTECH

### 5.3.1 Definice, požadavky

Perorální tablety dispergovatelné v ústech, známé také pod zkratkou ODT, jsou tablety, které se po vložení do dutiny ústní rozpadají během několika sekund, a tím uvolní velmi rychle léčivou látku. Podle americké lékové agentury „Food and Drug Administration“ by se ODT měly rozpadat již do 30 sekund po aplikaci. Na druhou stranu Evropský lékopis uvádí limit doby rozpadu pro ODT 3 minuty. Účinné látky poté prostupují již sliznicí dutiny ústní do krevního řečiště. Absorpce dále pokračuje v hltanu a jícnu, přičemž se tato absorpce označuje jako pregastrická, a to umožňuje částečně obejít „first-pass“ efekt. Přítomnost pregastrické absorpce léčiv se musí vzít v potaz při porovnávání účinnosti a bezpečnosti ODT s konvenčními tabletami. V porovnání s klasickými konvenčními tabletami vykazují rychlejší absorpci, a tudíž i nástup účinku léčiva a také se vyznačují lepší biologickou dostupností. Příprava ODT představuje jednu z vhodných možností, jak zapracovat léčiva, která mají tendenci vytvářet toxické metabolity v průběhu procesu metabolizace. <sup>1, 15, 16</sup>

Jak už bylo zmiňováno výše, tak tato léková forma částečně obchází metabolismus v játrech a žaludku, čímž se snižuje onen nežádoucí počet metabolitů. Ideální rozdělovací koeficient léčiva pro výrobu ODT by se měl pohybovat v rozmezí  $\log P > 1-2$ , neboli by mělo být léčivo dostatečně lipofilní, tak aby optimálně

procházelo epitely horní části GIT. Pro pacienty představují jednoduchou aplikační formu s dobrým účinkem, která vede k příznivé adherenci k léčbě.<sup>15</sup>

Orodispergovatelné tablety byly uvedeny na trh již v 80. letech 20. století. Byly speciálně navrženy pro různé skupiny pacientů, mezi které např. řadíme pediatrickou a geriatrickou populaci, pacienty s omezeným příjmem tekutin, pacienty s dysfagií (i zapříčiněnou onkologickou léčbou), pacienty trpící kinetózami a opakovaným zvracením, pacienty s mentálními obtížemi a pro nespolupracující pacienty (typicky se schizofrenií). Uplatnění také našly u pacientů, kteří cestují a nemají u sebe dostatek tekutin.<sup>15,17</sup>

Analgetika, neuroleptika, antiepileptika, anxiolytika, sedativa a antihistaminika jsou příklady terapeutických skupin léčiv, které se vyrábějí ve formě ODT. Naopak výroba ODT se nedoporučuje pro látky s velmi hořkou chutí, léčiva s krátkým plazmatickým poločasem, s častým dávkovým intervalem a pro léčiva s požadavkem prodlouženého uvolňování. Pro správný farmakologický účinek je zapotřebí dosažení rychlé maximální plazmatické koncentrace léčivé látky v krvi.<sup>15</sup>

ODT obsahují pomocné látky, jako jsou plniva, suchá pojiva, kluzné látky a korigencia chuti (sladidla a aroma). Aby se ODT vhodně rozpadaly, musí obsahovat superrozvolňovač o vhodné koncentraci a ve vodě dobře rozpustné pomocné látky. Musí být také tvořeny vysoce porézními částicemi, kterými bude snadno prostupovat voda (sliny).<sup>15,17</sup>

Ideální ODT by měly splňovat následující požadavky. Léčivá látka by měla být kompatibilní s ostatními pomocnými látkami, tak aby byla zajištěna potřebná stabilita léčiva. Pro výrobu ODT se používají účinné látky o malé a střední molekulové hmotnosti. Dávka léčivé látky by se měla pohybovat okolo 20 mg. Jelikož většina účinných látek má hořkou chuť, je potřeba tuto nepříjemnou vlastnost zamaskovat použitím vhodného sladidla. Pomocné látky by se měly také vybírat s ohledem na požadovanou pevnost a stabilitu tablet. Tablety by se měly v prostředí slin, pokud možno, kompletně rozpadnout. ODT není potřeba zapíjet vodou. Poslední požadavek klade důraz na jednoduchost a rychlost zpracování za využití minimálních nákladů.<sup>17</sup>

Hlavními nevýhodami těchto tablet jsou křehkost a hygroskopičnost, což vyžaduje zabalení do speciálních obalů, které je ochrání před vnějšími vlivy. Určitou nevýhodu může představovat i malá absorpční plocha dutiny ústní a naředění léčiva slinami.<sup>17</sup>

ODT je možné připravit hned několika metodami. Mezi nejrozšířenější metody výroby patří lyofilizace, tvarování a přímé lisování.<sup>15</sup>

## **Metody výroby**

**Lyofilizace (mrazové sušení)** umožňuje získat vysoce porézní strukturu s velkým specifickým povrchem. Při lyofilizaci dochází ke smíchání léčivé látky s ostatními ve vodě rozpustnými pomocnými látkami za vzniku roztoku či suspenze. Vzniklá směs je vložena do otvorů jednotlivých blistrů, zmrazena v mrazícím tunelu kapalným dusíkem a následně umístěna do chladicích skříní. Během zmrazení dochází k sublimaci vodné složky. Vzniklé produkty se vyznačují rychlým rozpouštěním, které trvá méně než 5 sekund a vylepšenou biologickou dostupností. Lepší rozpustnost je dosažena vznikem amorfní struktury plniva a někdy i účinné látky. Tato metoda je vhodná pro látky málo tepelně odolné a pro léčivé látky, které se vyznačují menší rozpustností ve vodě. Problém nastává u léčiv, která jsou rozpustná ve vodě, neboť mohou společně s některou z pomocných látek vytvořit eutektickou směs. Tvorba této směsi způsobuje snížení bodu tuhnutí, což se projeví vznikem sklovité pevné látky. Jakmile je tato pevná látka vysušena během sublimace, dochází k narušení její integrity. Tomu lze předejít použitím např. mannitolu, který vytvoří amorfní matici. Na druhou stranu lyofilizace představuje vysoce nákladný proces, který je časově náročný. Hotové produkty jsou málo mechanicky odolné a stabilní vůči vnějším vlivům (teplota, vlhkost), což vyžaduje jejich zabalení do speciálních obalových materiálů.<sup>17, 18</sup>

Při **tvarování** dochází nejprve k navlhčení nebo rozpuštění či dispergaci léčivé látky hydroalkoholovým rozpouštědlem. Vlhká směs je poté lisována do podoby tablet nízkou lisovací silou. Posledním krokem je odpaření rozpouštědla z tablet na vzduchu. Výsledné tablety se sice rychle rozpouštějí díky přítomnosti porézních částic, ale jsou málo pevné a odolné.<sup>17</sup>

### 5.3.2 Přímé lisování jako metoda výroby ODT

Technologie přímého lisování je využívána pro výrobu tablet již od 60. let 20. století a od té doby se její používání stále více rozšiřuje. Je to relativně jednoduchá metoda, která se skládá z navažování, promísení jednotlivých substancí, a následného lisování tablet. Přímé lisování je metodou volby pro látky citlivé na teplotu i vlhkost, neboť nedochází k procesu smáčení a sušení.<sup>19, 20, 21</sup>

Pro získání dostatečně kvalitní tabletoviny je zapotřebí vycházet z kvalitních standardizovaných účinných i pomocných látek. Mezi základní pomocné látky pro přímé lisování řadíme suchá pojiva, která plní funkci plniva i pojiva zároveň, dále jsou důležité kluzné látky a mazadla, v oblasti ODT také korigencia chuti a rozvolňovadla.<sup>20, 22</sup>

#### Fáze lisovacího procesu:<sup>22</sup>

1. **Počáteční fáze** – první fáze nastává po nasypání tabletoviny do matrice, což vede k pohybu a přeskupování jednotlivých částic v otvoru matrice, ve snaze zaplnit prázdná místa mezi částicemi.
2. **Zhutnění** – dochází k vyplnění interpartikulárních prostor mezi částicemi a prostorové organizaci, aniž by vznikl pevný výlisek.
3. **Pružná deformace** – způsobená zmenšením interpartikulárních prostor vlivem působící síly, přičemž dochází ke zhušťování výlisku. Jakmile přestane síla působit, částice se navrátí do původního stavu.
4. **Plastická deformace** – vede k nevratným změnám struktury. Byla vyvinutá dostatečně velká síla pro překročení meze pružnosti. Materiál byl deformován buď plasticky anebo fragmentací. Typ deformace se odvíjí od materiálových vlastností, velikosti částic, rychlosti a síly zhušťování.
5. **Relaxace** – nastává v okamžiku, kdy přestane působit síla lisu na matici.

Před lisovacím procesem musíme vzít v potaz vlastnosti práškové směsi, jako jsou lisovatelnost, syponost a diluční potenciál. Diluční potenciál bývá charakterizovaný

jako množství účinné látky, kterou lze použít pro vylisování tablet s daným suchým pojivem. Čím je hodnota dilučního potenciálu u pomocných látek vyšší, tím je hmotnost tablet nižší. Výslednou stlačitelnost práškové směsi ovlivňují i vlastnosti samotné účinné látky.<sup>19, 20, 21, 23</sup>

Tablety vykazují rychlejší disoluci, neboť se rozpadají přímo na aktivní částice, které reagují s disoluční kapalinou. Zároveň u tablet vyrobených metodou přímého lisování dochází k menším změnám v disolučním profilu léčiv než u tablet připravených z granulátů.<sup>19, 20, 23</sup>

Jelikož granulační proces zlepšující sypanost a lisovatelnost tabletoviny při přímém lisování chybí, tak jsou zde tyto důležité vlastnosti tabletoviny řešeny použitím suchých pojiv. V případech, kdy je potřeba použít většího množství aktivní složky se špatnou stlačitelností, se přidává suché pojivo v dostatečném množství, tak aby se dosáhla optimální pevnost tablet.<sup>11, 21, 24</sup>

Farmaceutičtí výrobci nabízí celou řadu patentovaných technologií pro výrobu ODT metodou přímého lisování. Jednu z nich představuje technologie *OraSolv*, která využívá šumivé látky a nízkou lisovací sílu pro výrobu ODT. Šumivé látky se skládají z kyseliny (kyselina citrónová) a zásady (uhličitan sodný), které v prostředí vody reagují za vývoje plynu. Nepříjemná chuť účinných látek bývá obvykle maskována korigencii. Množství účinné látky se v tabletách pohybuje v rozmezí 1-500 mg. Výsledné tablety jsou křehké a měkké, a proto musí být skladovány ve speciálním ochranném obalu. Technologie *Pharmaburst* využívá koprocesované pomocné látky pro výrobu ODT. Takto připravené ODT mají dostatečnou pevnost a rozpadají se během 30-40 sekund.<sup>25, 26</sup>

Metoda přímého lisování také nese určité nevýhody. Ke zřejmým nevýhodám lze uvést vysokou cenu, neboť se v tomto procesu uplatňují speciálně upravené pomocné látky (suchá pojiva nebo směsná suchá pojiva), jejichž cena značně převyšuje cenu jednotlivých surovin. V práškové směsi může navíc docházet k segregaci částic vlivem odlišné hustoty a velikosti částic pomocných a účinných látek a také v důsledku statické elektřiny vzniklé během procesu mísení. Segregace částic tedy způsobuje rozdíly v obsahové stejnoměrnosti. Další nevýhodou přímého lisování je, že samotná

prášková směs může mít špatné tokové vlastnosti, což může vést k nesplnění požadavků na hmotnostní stejnoměrnost tablet. Poslední nevýhoda se týká nejednotnosti kvality použitých surovin od různých farmaceutických výrobců.<sup>19, 20, 22, 23, 24</sup>

Tyto obtíže mohou být řešeny, buď úpravou kvality již známých surovin, anebo objevem nových pomocných látek. Při přímém lisování se využívají samotná suchá pojiva, případně jejich fyzikální směsi anebo jsou pomocné látky zpracovány metodou tzv. „co-processingu“ do směsných produktů. Tyto produkty mohou obsahovat i další pomocné látky s jinou funkcí, a pak jejich výhoda spočívá v multifunkčnosti.<sup>19, 24</sup>

### 5.3.3 Směsná suchá pojiva

První koprocesovaná pomocná látka s uplatněním ve farmaceutickém průmyslu vznikla na konci 80. let 20. století kombinací mikrokrystalické celulosy a uhličitanu vápenatého. Koprocesované pomocné látky, zkráceně CPE – „co-processed excipients“, jsou společně zpracované pomocné látky, které obsahují dvě nebo i více pomocných látek používaných při výrobě tablet. Tímto způsobem se zvyšuje funkčnost a eliminují se případné nežádoucí vlastnosti jednotlivých pomocných látek. Během „co-processingu“ nedochází ke změnám chemické struktury, a proto není potřeba u těchto látek testovat jejich bezpečnost. Existuje celá řada důvodů, proč jsou CPE pro přímé lisování tak oblíbené a rozšířené. Jak už bylo zmiňováno výše, mají lepší tokové a lisovací vlastnosti, ale také nižší stupeň hygroskopicity, dobré dezintegrační vlastnosti, lepší organoleptické vlastnosti a sníženou citlivost k mazadlům. CPE se vyznačují optimální distribucí velikosti částic, vysokou hustotou, pórovitostí a převládajícím sférickým typem částic. Vyrábí se tzv. „co-processingem“, kdy jednotlivé pomocné látky vzájemně interagují na subčásticové úrovni, a to během procesu společného tavení, kokrystalizace, sprejového sušení nebo společného mletí.<sup>19, 20, 23</sup>

Při výrobě ODT se s oblibou využívají koprocesované pomocné látky, které by měly být nehygroskopické a dobře maskující chuť. Ty jsou poté zpracovány s léčivem metodou přímého lisování do podoby tablet.<sup>19, 20</sup>

### **Příklady nejčastěji se vyskytujících pomocných látek používaných v ODT**

Sacharidy, jako je sacharosa, mannitol, sorbitol a laktitol, bývají důležitou složkou směsných suchých pojiv. Díky své sladké chuti a rozpustnosti ve vodě jsou hojně využívány při výrobě ODT. Mannitol navíc zanechává příjemný chladivý pocit v ústech. Další důležitou komponentou CPE v ODT jsou rozvolňovadla nebo superrozvolňovadla, která vykazují vyšší účinnost než klasická rozvolňovadla, a to již při nízkých koncentracích. K běžně užívaným superrozvolňovadlům řadíme sodnou sůl kroskarmelózy, krospovidon a sodnou sůl glykovaného škrobu. Rozvolňovadla mohou být začleněna do tabletové směsi intragranulárně, extragranulárně nebo kombinovaně. Kluzné látky jsou poslední zmiňovanou složkou, která se přidává k CPE za účelem zlepšení tokových vlastností tabletoviny. Kluzné látky snižují tření mezi částicemi navzájem a mezi částicemi a matricí, ale také často snižují lepení tabletoviny na lisovací trny. Velmi dobře takto funguje např. mazadlo stearan hořečnatý.<sup>19, 20, 27, 28</sup>

### **Příklady směsných suchých pojiv pro přípravu ODT**

Do této skupiny řadíme např. Pardeck<sup>®</sup> ODT, Ludiflash<sup>®</sup> a Prosolv<sup>®</sup> ODT G2. Prosolv<sup>®</sup> ODT G2, který byl použit pro účely této práce, je blíže popsán v následující podkapitole 5.3.3.1. Pardeck<sup>®</sup> ODT je směsné suché pojivo složené ze směsi granulovaného D-mannitolu a sodné soli kroskarmelózy. Kroskarmelosa zde plní úlohu rozvolňovadla, zatímco D-mannitol má funkci suchého pojiva. Pardeck<sup>®</sup> ODT je vhodný pro látky citlivé na vlhkost, neboť při 25 °C a relativní vlhkosti vzduchu do 80 %, obsahuje méně než 2 % vlhkosti. Hlavní složkou směsného suchého pojiva Ludiflash<sup>®</sup> je D-mannitol, který plní funkci plniva. Vedlejšími pomocnými látkami jsou polyvinylacetát (hydrofobní pojivo), krospovidon (rozvolňovadlo) a povidon (pojivo). Ludiflash<sup>®</sup> se vyznačuje dobrou sypností, vazebnou schopností a nízkou hygroskopicitou.<sup>23, 24, 29, 30, 31, 32</sup>

## Technologie přípravy CPE

CPE je možné vyrobit s pomocí kapaliny i bez ní. Pokud jednotlivé komponenty jsou smíchány s kapalinou, která je poté odstraněna, lze získat pevné disperze nebo pevný roztok, kokrystaly nebo jejich kombinace. V případě, že jedna z pomocných látek taje nebo má schopnost vytvořit eutektickou směs, voda se nepřidává. Tato látka umožňuje rozpouštět a dispergovat ostatní pomocné látky. Ochlazením soustavy je možné získat pevnou disperzi.<sup>20</sup>

CPE jsou vyráběny především pomocí metody sprejového sušení. Jak již bylo popsáno v kapitole o sprejovém sušení, tak se jedná o proces, během kterého dochází k sušení roztoků, méně často suspenzí a emulzí, v prostředí horkého plynu ve sprejové sušárně. Suché částice jsou pravidelného kulovitého tvaru s relativně optimální distribucí částic. Výsledný prášek se vyznačuje dobrými tokovými a lisovacími vlastnostmi. Metodu sprejového sušení lze vhodně kombinovat s fluidní granulací, při které jsou obdobně sušeny v širokém rozsahu roztoky nebo suspenze do podoby suchých sférických částic. Ty jsou poté granulovány vlhčivem nebo pojivem ve vlhčivu.<sup>20</sup>

Další metodu používanou pro výrobu CPE představuje vlhká granulace. Princip vlhké granulace spočívá v tvorbě granuloviny, která vznikla smícháním práškové směsi s vlhčivem nebo s pojivem rozpuštěným ve vlhčivu. Jakmile vznikne granulovina, dochází k procesu sušení a v některých případech i mletí. Výsledný suchý produkt bývá proséván, čímž lze získat částice méně pravidelného sférického tvaru s horšími tokovými vlastnostmi, porovnáme-li je s předchozími dvěma metodami.<sup>20</sup>

Použijeme-li práškové směsi, které jsou schopné při míchání tát a zároveň chladnout, a které tak vytváří pevné disperze, mluvíme o granulaci taveniny. V případech, kdy touto cestou nelze získat požadované agregáty, lze využít procesu extruze. Pro obdržení požadované distribuce velikosti částic použijeme síťovací zařízení.<sup>19, 20, 25</sup>

Předposlední uváděnou metodou pro přípravu CPE je suchá granulace, která využívá rotující válce k vytvoření kompakátů. Kompakáty se poté melou do podoby granulátu. Vzniklý granulát se vyznačuje špatnými tokovými vlastnostmi



i stlačitelností. Ve srovnání s dříve zmiňovanými metodami mají částice nejméně pravidelný tvar a vyšší hustotu.<sup>19, 20, 25</sup>

Poslední zmíněnou metodou je kokrytalizace, k níž je zapotřebí alespoň dvou látek ke vzniku krystalů.<sup>20</sup>

Účinnost CPE se porovnává jednak individuálně, jednak s výslednými tabletami. Mezi sledované parametry řadíme mechanickou odolnost, stabilitu, hmotnostní a obsahovou stejnoměrnost, dobu rozpadu a rozpustnost.<sup>20</sup>

### **Nevýhody**

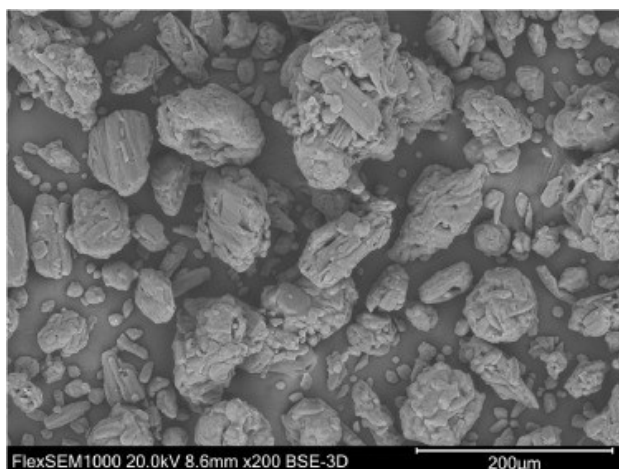
Ačkoliv se zdá CPE jako ideální pomocná látka pro výrobu tablet, tak i koprocesované pomocné látky mají nevýhody. Jsou tvořeny fixním poměrem jednotlivých složek, který při vývoji nové formulace nemusí být vždy příznivý. CPE zatím nemají vlastní monografii v lékopise, což může některé výrobce od jejich výběru odradit. A dalším negativem je jejich vysoká cena.<sup>19, 23</sup>

#### **5.3.3.1 Prosolv<sup>®</sup> ODT G2**

Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 (obr. č. 1) je bílý prášek, tvořený směsí pomocných látek, který se hojně využívá při vývoji a výrobě orodispergovatelných tablet. Je složen z mikrokrystalické celulosy (15–30 %), koloidního oxidu křemičitého (1,5–2,5 %), mannitolu (60–70 %), fruktózy (4–6 %) a krosповidonu (4–6 %). Mikrokrystalická celulosa plní celou řadu funkcí. Působí jako suché pojivo, rozvolňovadlo a zároveň usnadňuje lisování tabletoviny. Tokové vlastnosti vylepšuje koloidní oxid křemičitý, který plní úlohu kluzné látky. Mannitol je suché pojivo a zároveň má stejně jako fruktóza sladkou chuť a plní tak i úlohu sladidla. Krosповidon je superrozvolňovadlo, jehož úkolem je urychlit rozpad tablet v dutině ústní. Superdesintegranty mají hned několik výhod oproti klasickým rozvolňovadlům. Nejenže jsou velice účinné již při nízkých koncentracích, ale dokonce mají minimální negativní vliv na mechanické vlastnosti pevné lékové formy. Používají se v koncentracích 2–5 % pro přímé lisování i granulaci.<sup>22, 25, 27, 33, 34</sup>

Průměrná velikost částic u Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 se pohybuje v rozmezí 40–80  $\mu\text{m}$  a sypná hustota je v rozmezí 0,45–0,65  $\text{g}/\text{cm}^3$ .<sup>33</sup>

**Výhody:** hladký, krémový a chladivý pocit v dutině ústní, jednoduché použití, vhodné pro přímé lisování, není nutné přidávat další suchá pojiva anebo rozvolňovadla, dobré tokové vlastnosti, snadnost hydratace vedoucí k rychlému rozpadu lékové formulace.<sup>33</sup>



Obr. č. 1: Prosolv<sup>®</sup> ODT G2, zvětšeno 200x<sup>34</sup>

## 5.4 LÉČIVO APREPITANT

### 5.4.1 Charakteristika léčiva

Aprepitant (Obr. č. 2) je antiemetikum, které zabraňuje akutní i pozdní nevolnosti a zvracení. Působí jako selektivní antagonist substance P na  $\text{NK}_1$  – receptorech. V kombinaci s kortikosteroidy a blokátory 5 –  $\text{HT}_3$  receptorů představuje velice účinnou profylaxi u střední i vysoce emetogenní chemoterapie. Aprepitant se také využívá při prevenci pooperační nevolnosti a zvracení. Podává se nejčastěji perorálně ve formě tvrdých tobolek anebo ve formě suspenze. Lze také intravenózně aplikovat proléčivo fosaprepitant, který se v těle přemění na aprepitant.<sup>35, 36</sup>

Dávkování pro dospělé: Podává se po dobu tří dní v kombinaci s kortikosteroidy a antagonisty 5 – HT<sub>3</sub> receptorů. Doporučená denní dávka je 125 mg, která se aplikuje jednu hodinu před zahájením chemoterapie. Následující dva dny se podává 80 mg ráno. Aprepitant je možné užívat nezávisle na jídle. Lék lze podávat dětem starším 12 let.<sup>35</sup>

#### 5.4.2 Fyzikálně – chemické vlastnosti

Jedná se o krystalickou látku bílé až šedobílé barvy, která je téměř nerozpustná ve vodě, těžce rozpustná v ethanolu a isopropylacetátu a mírně rozpustná v acetonitrilu. Léčivo vykazuje lipofilní charakter. Prostupuje snadno přes hematoencefalickou bariéru do CNS, z čehož vyplývá jeho samotný mechanismus účinku. Biologická dostupnost po perorálním podání je okolo 60–65 %. Léčivo se metabolizuje prostřednictvím cytochromu CYP3A4. Eliminační poločas jednotlivých metabolitů je 9-13 hodin.<sup>35,36</sup>

Aprepitant je chemicky: 3-[[[(2R, 3S)-2-[(1R)-1[3,5 bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy]-3-(4-fluorophenyl)morpholin-4-yl]methyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one<sup>36</sup>

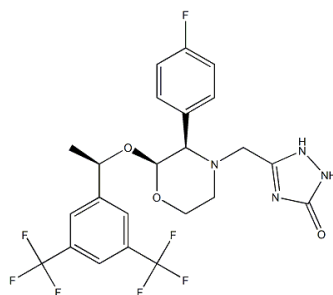
BCS: IV třída – nízká rozpustnost a nízká permeabilita<sup>2</sup>

M: 534, 4 g/mol

logP: 4,5

pKa: 9,7 v rozmezí pH 2-12<sup>36,37</sup>

Tt: 244–246 °C<sup>38</sup>



Obr. č. 2: Aprepitant<sup>38</sup>

## 6 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 6.1 Použité suroviny

#### Sprejově sušené produkty aprepitantu s HPMCP v poměru 1:2

AK SSP:  $d_{v50} = 45,10 \mu\text{m}$

AC SSP:  $d_{v50} = 31,80 \mu\text{m}$

AJ SSP:  $d_{v50} = 24,20 \mu\text{m}$

#### Aprepitant

Výrobce: Hetero Drugs, Indie

Číslo šarže: AP0100813

#### Prosolv<sup>®</sup> ODT G2

Výrobce: JRS PHARMA GMBH & CO. KG

Číslo šarže: Q2C20L18

#### Sukralosa

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

Číslo šarže: 201905048

#### Stearan hořčnatý

Výrobce: Acros Organics, USA

Číslo šarže: A 011241701

## **Kollidon® CL**

Výrobce: BASF SE, Německo

Číslo šarže: 58887675L0

## **6.2 Použité přístroje**

### **Analytické váhy AND HR-120**

Výrobce: A&D Company, Limited, Japonsko

Maximální váživost: 120 g

Citlivost: 0,0001 g

### **Digitální váhy KERN 440-35 N**

Výrobce: KERN & SOHN GmbH, Německo

Maximální váživost: 400 g

Citlivost: 0,01 g

### **Mísící zařízení TURBULA® Typ T 2 F**

Výrobce: Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Švýcarsko

Mísíč Turbula je zařízení, které vyvíjí třídímenzionální pohyb vhodný k mísení práškových částic. Používá se k homogenizaci práškových látek. Mísení probíhá v uzavřené nádobě, která je připevněná gumovými kroužky k míchacímu koši. Rychlost otáčení a doba mísení je nastavitelná.

### **Laserový difraktometr Mastersizer 3000, Aero S**

Výrobce: Malvern Instruments, Spojené království

Mastersizer 3000 je přístroj pro stanovení distribuce velikosti částic v práškových materiálech, suspenzích a emulzích. V závislosti na typu vzorku je možné měřit v suchém nebo mokřém stavu. Při práci byla používána suchá cela Aero S, která využívá stlačený vzduch ve Venturiho trubici k urychlení rozptýlení částic. Částice poté prostupují do měřicí cely Mastersizer 3000. Cílem je dodat dostatečnou energii k rozbití aglomerátů, aniž by došlo k poškození primárních částic. Měřicí rozsah je od 0,01 – 3500  $\mu\text{m}$ .

### **Zařízení pro stanovení zdánlivých objemů prášků Erweka SVM 102**

Výrobce: Erweka GmbH, SRN

Přístroj je určený pro stanovení zdánlivých sypných a setřesných objemů a hustot pro prášky a granuláty. Erweka SVM 102 je tvořena LC displejem a klávesnicí, na které lze nastavit plánovaný počet sklepnutí. Další nezbytnou součástí přístroje je odměrný válec, ve kterém samotné měření probíhá, a který je upevněný k zařízení kovovým nástavcem. Z naměřených hodnot lze poté spočítat charakteristiky, jako jsou např. Hausnerův poměr a index stlačitelnosti.

### **Skenovací elektronový mikroskop – SEM**

Výrobce: Hitachi, Japonsko

Jedná se o optický přístroj, kterým lze získat informace o topografii povrchu a složení materiálu. Používá elektrony jako zdroj záření a využívá elektromagnetické čočky. Mezi hlavní součásti zařízení řadíme: zdroj elektronů; kolonu, skrz kterou elektrony proudí; elektromagnetické čočky a clony, které soustřeďují proud elektronů na vzorek; komoru pro vzorek; detektory a počítač s programem na prohlížení obrázků.

### **Přístroj pro naprašování vzorku kovem EM ACE200**

Výrobce: Leica, SRN

Přístroj je automatizovaný systém určen k pokrývání vzorků kovovými nebo uhlíkovými vrstvami za použití vakua.

### **Diferenční skenovací kalorimetr – DSC 200 F3 Maia**

Výrobce: Erich NETZSCH GmbH & Co. Holding KG, SRN

Diferenční skenovací kalorimetr je přístroj, kterým se zjišťují tepelné vlastnosti látek. Nejčastěji se používá pro stanovení teplot tání, skelných přechodů a krystalizací u jednotlivých materiálů. Přístroj je tvořen 2 nádobami. V první nádobě bývá testovaný vzorek v hliníkovém kelímku s víčkem a ve druhé se nachází referenční vzorek. Další součástí je řídicí jednotka, která zajišťuje konstantní rychlost ohřevu obou nádob.

### **Mikrováhy MYA 5.4Y PLUS**

Výrobce: Radwag Wagi Elektroniczne, Polsko

Maximální váživost: 5,1 g

Citlivost: 0,000001 g

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

Výrobce: Zwick GmbH & Co., SRN, Německo

Zařízení bylo použito k vylisování tablet za pomoci speciální matrice s horním a dolním lisovacím trnem. Přístroj, který je tvořený horní pohyblivou a dolní nepohyblivou čelistí, vyvíjí lisovací sílu v tahu a tlaku až 50 kN při kontinuálně měnitelné rychlosti zatěžování. Požadované lisovací parametry byly nastaveny v počítačovém softwaru TestXpert V 9.01. Tento program zároveň umožňuje vyhodnocení výstupních dat.

### **Sítovací zařízení Retsch AS 200 basic**

Výrobce: Retsch GmbH, Německo

Elektromagnetický pohon v této analytické síťovací třepačce umožňuje odolnost při zatížení, trojrozměrný pohyb, rovnoměrné rozprostírání prosévaného materiálu po celém povrchu síta a přesnou separaci frakcí. Síťovací zařízení Retsch je vhodné pro mokré i suché prosévání.

### **Přístroj pro stanovení doby rozpadu Sotax DisiTest50 Master**

Výrobce: Sotax AG, Švýcarsko

Základní součástí přístroje je košíček se 6 skleněnými trubicemi, do kterých jsou vkládány tablety a detekční disky. Košíček se pohybuje během měření vertikálně prostřednictvím pohyblivého ramene. Další důležitou součástí zařízení je kádinka, která se nechává temperovat na předepsanou teplotu prostřednictvím indukce. Přístroj je plně automatizovaný, doba rozpadu je detekována pomocí detekčních disků, a proto se eliminuje případná vizuální chyba v detekci u pracovníka.

### **Friabilátor Sotax FT2**

Výrobce: Sotax AG, Švýcarsko

Friabilátorem se dá stanovit oděr tablet neboli úbytek hmotnosti tablet vlivem mechanického namáhání za definovaných podmínek. Zařízení je tvořeno průhledným plastovým bubínkem s přepážkou, který se otáčí rychlostí  $25 \pm 1$  otáček/min. Přístroj vypočítá oděr na základě znalosti původní a konečné hmotnosti tablet.

### **Schleunigerův přístroj pro měření destrukční síly a rozměrů, Tablet Tester 8M**

Výrobce: Dr. Schleuniger Pharmatron, Švýcarsko

Schleunigerův přístroj má dvě čelisti – jednu pohyblivou a druhou stacionární. Díky pohybu jedné z čelistí směrem ke druhé lze změřit výšku, průměr a také destrukční sílu tablet. Ze získaných parametrů lze spočítat pevnost tablet v tahu (radiální pevnost).



## 6.3 Postup práce

### 6.3.1 Příprava sprejově sušených prášků

Tři vzorky sprejově sušených produktů lišící se velikostí částic byly připraveny použitím sprejové sušárny Mini Spray Dryer B-290 (Büchi AG, Švýcarsko) konzultantkou Mgr. Thao Tranovou ve spolupráci s Ing. Vojtěchem Klimšou z VŠCHT Praha a Ing. Petrem Koukalem ze Zentivy, k. s. Sušárna je spojena s uzavřeným dusíkovým obvodem umožňujícím sprejové sušení z organických rozpouštědel bez přístupu vzduchu. V předběžných studiích bylo zjištěno, že průtok dusíku má výrazný vliv na velikost částic výsledných prášků, a z toho důvodu byl tento parametr vybrán jako proměnná veličina pro přípravu prášků hodnocených v této diplomové práci.

Záměrem bylo připravit tři šarže sprejově sušených prášků lišící se velikostí částic, přičemž průtok dusíku byl nastaven na 20 mm, 35 mm a 55 mm. Zásobní roztok byl složen z aprepitantu a HPMCP v poměru 1:2. Tyto složky byly rozpuštěny v methanolu a tetrahydrofuranu, také v poměru 1:2. Pro každý vzorek byly použity 1–2 litry zásobního roztoku tak, aby množství nasprejovaného produktu bylo 40 g. Parametry sprejového sušení byly vybrány následující: průměr trysky 7 mm, vstupní teplota 125 °C, rychlost průtoku roztoku 13,3 ml/min, koncentrace zásobního roztoku 16 % (m/V), aspirátor 80 % a průtok dusíku 20 mm, 35 mm a 55 mm. Velikosti částic jednotlivých produktů byly proměřeny laserovou difrakcí a výsledky jsou uvedeny v tabulce č. 1.

Připravené produkty byly sušeny pod dynamickým vakuem při 40–50 °C a po dobu minimálně 8 hodin.

Tabulka č. 1: Velikost částic studovaných sprejově sušených prášků

SSP	$d_{v10}$ [ $\mu\text{m}$ ]	$d_{v50}$ [ $\mu\text{m}$ ]	$d_{v90}$ [ $\mu\text{m}$ ]	span
AK	11,60	45,10	120,00	2,409
AC	6,45	31,80	123,00	3,664
AJ	3,05	24,20	136,00	5,504

### 6.3.2 Hodnocení mikrostruktury prášků a tablet pomocí SEM

SSP a poté i vylisované tablety byly pozorovány prostřednictvím skenovací elektronové mikroskopie. Ke sledování struktury prášků byl použit skenovací elektronový mikroskop FlexSEM 1000 nacházející se na Přírodovědecké fakultě Univerzity Hradec Králové. Snímky pořídil pan Mgr. Jan Loskot Ph.D. Urychlovací napětí bylo nastaveno na 15 kV. Vzorky byly před měřením pomocí rozprašovacího zařízení EM ACE200 potaženy vrstvou zlata o tloušťce 7 nm.

### 6.3.3 Diferenční skenovací kalorimetrie prášků

Termální analýza sprejově sušených prášků, granulátů, tabletovin, a samotného léčiva byla provedena diferenční skenovací kalorimetrií. Nejdříve probíhala příprava vzorků. Hliníková nádoba s propíchnutým víčkem byla zvážena na mikrováhách MYA 5.4Y Plus, které byly následně vytárovány. Do nádoby byl opatrně vložen vzorek, který byl zvážen a hmotnost byla zaznamenána. Nádoba se vzorkem a utěsněným víčkem byla poté přenesena do komory kalorimetru, kam byla vložena společně s referenčním vzorkem. K měření byl použit program Netzsch Proteus<sup>®</sup>, za jehož pomoci byly nastaveny parametry měření uvedených v tabulce č. 2. Výsledky závislosti tepelného toku na teplotě vyjadřují DSC grafy, které jsou

zobrazeny na Obr. č. 10 nacházející se v diskusi. Měření DSC provedla Mgr. Thao Tranová.

Tabulka č. 2: Parametry měření DSC

<b>Proces</b>	<b>Teplota</b>	<b>Rychlost nebo doba</b>
Start	20 °C	
Chlazení	0 °C	10 K/min
Izoterma	0 °C	3 min
Zahřívání	300 °C	10 K/min
Izoterma	300 °C	2 min
Chlazení	0 °C	10 K/min
Izoterma	0 °C	2 min
Zahřívání	300 °C	10 K/min

### 6.3.4 Příprava tabletovin

Pro účely této práce bylo připraveno 7 různých tabletovin o hmotnosti 40 g. Tři tabletoviny se SSP byly určeny pro přímé lisování, další tři tabletoviny byly připraveny suchou granulací. Poslední tabletovina obsahovala místo SSP léčivo a byla určena k přímému lisování. Tabletoviny se SSP obsahovaly vždy tři odlišné velikostní frakce.

#### 6.3.4.1 Příprava tabletovin se SSP pro přímé lisování

Složení tabletovin pro přímé lisování uvádí tabulka č. 3.

Do jedné opodeldočky bylo naváženo na digitálních váhách poloviční množství Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 a SSP. Dále byla navážena sukralosa a zbylá polovina Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 a přidána do druhé opodeldočky. Obě opodeldočky byly dány do mísícího zařízení Turbuly T 2 F na 3 minuty. Rychlost mísení byla nastavena na 34 kmitů za minutu.

Obsah obou opodeldoček byl následně spojen do jedné nádoby a ta byla mísená další 3 minuty. Mezitím byl na analytických váhách navážen stearan hořečnatý. Stearan hořečnatý byl následně přidán do práškové směsi, která byla opět dána do Turbuly na 2 minuty. Tímto způsobem byly připraveny tabletoviny se všemi 3 velikostními frakcemi SSP.

#### 6.3.4.2 Příprava tabletoviny s aprepitantem a Prosolv<sup>®</sup> ODT G2

Příprava tabletoviny s čistým léčivem probíhala ve dvou opodeldočkách. Do obou opodeldoček byl navážen na digitálních váhách KERN 440-35 N Prosolv<sup>®</sup> ODT G2. Do jedné opodeldočky byl přidán aprepitant a do druhé sukralosa. Následovně byly obě zásobní láhve umístěny a zajištěny prostřednictvím gumových napínačů v mísícím zařízení Turbula. Přístroj byl nastaven na frekvenci 34 kmitů/min a dobu mísení 3 minuty. Obsah jedné opodeldočky byl přesypán do druhé. Takto vzniklá prášková směs byla vložena do mísiče na další 3 minuty. Nakonec byl přidán do směsi stearan hořečnatý v 1% koncentraci a zásobní láhev se dala naposledy míchat na 2 minuty.

Tabulka č. 3: Složení tabletovin připravených pro přímé lisování

<b>Tabletovina</b>	<b>SSP [%]</b>	<b>Suk [%]</b>	<b>Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 [%]</b>	<b>MgSt [%]</b>	<b>Aprepitant [%]</b>
<b>AK PL</b>	30	1	68	1	
<b>AC PL</b>	30	1	68	1	
<b>AJ PL</b>	30	1	68	1	
<b>API + Pro</b>		1	88	1	10

*Vysvětlivky: SSP – API + HPMCP v poměru 1:2*

### 6.3.4.3 Příprava tabletovin s granulátem

Složení tabletovin s granulátem je uvedeno v tabulce č. 4.

#### a) Příprava granulátů

Příprava granulátu se skládala z několika dílčích kroků. Nejprve byl navážen Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 a sprejově sušený produkt do zásobní láhve. Prášková směs byla vložena a míchána v Turbule po dobu 3 minut. Ke směsi byl poté přidán stearan hořečnatý. Tabletovina byla opět dána do mísiče Turbuly na 2 minuty. Hotová tabletovina měla hmotnost 40 g.

Následovalo lisování kompakrátů. Navážka na vylisování jedné tablety činila  $0,8000 \pm 0,0010$  g. Pro navažování tabletovin na lékárenské karty byly použity analytické váhy. Navážka byla vysypána do předem očištěné matrice o průměru 15 mm a 2krát mírně sklepnuta. Sestavená a naplněná matrice byla položena na dolní stacionární trn lisovacího zařízení T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell. Formulace AK byla lisována lisovací silou 6 kN, formulace AC 8 kN a formulace AJ lisovací silou 10 kN. Jednotlivé lisovací síly pro suchou granulaci byly voleny tak, aby se výsledná pevnost tablet pohybovala kolem 1,5 MPa.

Vylisované tablety se SSP byly rozdrceny v porcelánové třence. Při rozdrobňování tablet bylo potřeba vyvíjet přibližně stejnou sílu. Vzniklý zrněný prášek byl přesíván přes řadu sít o různé velikosti ok (200, 315, 400, 500 a 630  $\mu\text{m}$ ) v síťovacím zařízení Retsch AS 200 basic po dobu 5 minut. Amplituda vibrací byla nastavena na 40. Jednotlivé frakce na sítěch byly poté zváženy a na základě toho byla určena prvotní distribuce velikosti částic. Všechny velikostní frakce tabletovin byly dále spojeny a vloženy do mísícího přístroje Turbuly na 3 minuty. Rychlost mísení byla nastavena na 34 kmitů za minutu. Prášek byl znovu síťován a to přes síto 400  $\mu\text{m}$ . Doba přesívání byla zvolena na 5 minut. Amplituda vibrací zůstala nastavena na 40. Zrněný prášek, který neprošel přes síto, byl opětovně drcen v třence a síťován.

## b) Příprava tabletovin s granulátem

Poslední úprava jednotlivých granulátů zahrnovala přidavek extragranulárních pomocných látek. Na analytických váhách AND HR-120 byly naváženy krosповidon, stearan hořečnatý a sukralosa. K připraveným granulátům byly postupně přidány krosповidon a sukralosa v 1 % koncentracích. Granuláty byly poté míchány v Turbule po dobu 3 minut. Nakonec bylo do zásobní láhve přidáno mazadlo (stearan hořečnatý) a vzniklá směs byla vložena do mísiče na 2 minuty.

Tabulka č. 4: Složení tabletovin s granulátem

Tabletovina	SSP [%]	Suk [%]	Prosolv® ODT G2 [%]	MgSt [%]	Krosповidon [%]
AK TGR	30 i	1 e	67 i	0,5 i + 0,5 e	1 e
AC TGR	30 i	1 e	67 i	0,5 i + 0,5 e	1 e
AJ TGR	30 i	1 e	67 i	0,5 i + 0,5 e	1 e

*Vysvětlivky: SSP – API + HPMCP v poměru 1:2, i – intragranulárně přidané pomocné látky, e – extragranulárně přidané pomocné látky*

### 6.3.5 Hodnocení velikosti částic SSP a tabletovin laserovou difrakcí

Nejprve SSP a poté i tabletoviny byly proměřeny laserovou difrakcí na přístroji Malvern Mastersizer 3000 se suchou celou Aero S. Každý vzorek byl před měřením protřepán, aby se rozvolnily případné shluky. Pomocí lžičky bylo odebráno ze středu skleněné ampulky malé reprezentativní množství vzorku, které bylo vloženo

do násypky suché cely. Po uzavření krytu cely bylo zapotřebí správně nastavit měřicí program. Tlak vzduchu byl nastaven na 2 bary, rychlost plnění na 50 %, refrakterní index na 1,681 a absorpční index na 0,01. Doba jednotlivého měření byla zvolena na 10 sekund. Dále byl vybrán nesférický typ částic. Cílem bylo zjistit velikost a distribuci velikosti částic. Všechny vzorky byly 3x proměřeny. Přístroj byl po každém měření vyčištěn štětečkem a buničinou. Během měření byly zaznamenány parametry objemové distribuce  $d_v(10, 50, 90)$ . Výsledky ze tří měření byly následně zprůměrovány. Dále byla zjišťována šířka distribuce velikosti částic  $span$ , která byla vypočítána dle vzorce (1):<sup>39, 40, 41</sup>

$$span = \frac{(d_{v0.9} - d_{v0.1})}{d_{v0.5}} \quad (1)$$

### 6.3.6 Tokové vlastnosti SSP a tabletovin

Nejprve bylo zapotřebí zjistit orientačně tokové vlastnosti samotných sprejově sušených frakcí AK, AC a AJ. Poté byly testovány všechny připravené tabletoviny se SSP, kdy se zkoumal vliv jednotlivých pomocných látek a použitých metod na případné zlepšení tokových vlastností. Stanovení tokových vlastností bylo provedeno i s tabletovinou, která obsahovala pouze aprepitant a Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 a sloužila jako porovnávací tabletovina. Pro hodnocení toku prášku byl zvolen Hausnerův poměr a index stlačitelnosti. Hausnerův poměr a index stlačitelnosti je možné vypočítat ze zdánlivých objemů anebo zdánlivých hustot. Měření probíhalo v přístroji Erweka SVM 102. Nejdříve byl zvážen suchý 50 ml odměrný válec, do kterého pak bylo volně bez sklepávání vsypáno 50 ml prášku, což byl tzv. sypný objem ( $V_0$ ). Poté bylo potřeba znovu odměrný válec zvážit, čímž byla získána hmotnost prášku ( $m$ ). Na zařízení byl potom opatrně upevněn odměrný válec. Počet sklepnutí na přístroji bylo nastaveno na 1250. Jakmile měření bylo dokončeno, byl vizuálně odečten setřesný objem ( $V_f$ ). Index stlačitelnosti lze vypočítat dle vztahů (2) anebo (3) a Hausnerův poměr podle vztahů (4) a (5). Každý vzorek byl třikrát změřen. Naměřené hodnoty byly zprůměrovány.

Pro výpočet indexu stlačitelnosti (IS) platí vztahy: <sup>42, 43</sup>

$$IS (\%) = 100 \times \frac{(V_0 - V_f)}{V_0} \quad (2)$$

$$IS = 100 \times \frac{\rho_{\text{setřesná}} - \rho_{\text{sypná}}}{\rho_{\text{setřesná}}} \quad (3)$$

Pro výpočet Hausnerova poměru (HP) můžeme použít vzorce: <sup>42, 43</sup>

$$HP = \frac{V_0}{V_f} \quad (4)$$

$$HP = \frac{\rho_{\text{setřesná}}}{\rho_{\text{sypná}}} \quad (5)$$

Sypnou a setřesnou hustotu lze vypočítat podle vzorce (6, 7): <sup>42</sup>

$$\rho_{\text{syp.}} = \frac{m}{V_0} \quad (6)$$

$$\rho_{\text{setř.}} = \frac{m}{V_f} \quad (7)$$

### 6.3.7 Lisování tablet a hodnocení energetického profilu lisovacího procesu

Pro lisování tablet byl použit přístroj T1 – FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell. Celkem bylo vylisováno 50 tablet z každé formulace. Na výrobu jedné tablety byla potřebná navážka  $0,1000 \pm 0,0010$  g. Bylo navažováno na analytických váhách AND HR-120 za pomoci lžiček na lékárenské karty. Navážka byla poté kvantitativně převedena z karty do čisté kovové matrice o průměru 7 mm prostřednictvím štětečku, který zabraňoval případným ztrátám tabletoviny. Před nasypáním tabletoviny do matrice bylo zapotřebí se ujistit, že v matrici byl zasunut dolní lisovací trn zajištěný čepem. Jakmile byla matrice naplněná, tak bylo ještě potřeba sklepnout její obsah dvěma lehkými údery o pracovní stůl. Při sklepnutí by měla být vyvíjena přibližně stejná síla, aby se zabránilo variabilitě hodnot energie předlisování. Po zasunutí horního lisovacího trnu a vložení matrice mezi čelisti testovacího přístroje Zwick/Roell už bylo jen nutné správně nastavit počítačový program TestXpert V 9.01, který je s lisovacím zařízením propojený. Všechny formulace byly vylisovány lisovací silou 2,5 kN s předzatížením 2 N. Rychlost lisovacího procesu byla 40 mm/min.



Po vylisování tablety se z matrice vytáhl dolní lisovací trn a na horní trn se lehce přitlačilo, čímž došlo k uvolnění vylisované tablety. Následně bylo nutné matrici očistit gázou od prášku, který ulpíval, aby se další tablety nelepily.

Během měření program průběžně zaznamenával a vyhodnocoval energetický profil lisovacího procesu. Na konci každého měření byl vytištěn zkušební protokol, který obsahoval vždy 2 tabulky a graf, kde na ose x se nacházela dráha horního lisovacího trnu [mm] a na ose y byla síla [N]. První tabulka (Obr. č. 3a) zaznamenávala hodnoty energií u jednotlivých tablet, druhá tabulka (Obr. č. 3b) statistické výsledky. Na zkušebních protokolech byly výsledky z lisování vždy 10 tablet. Vylisované tablety byly vloženy do skleněných ampulek s vatou a nechaly se stát minimálně 24 hodin z důvodu možné relaxace.

Obr. č. 3a: Příklad zkušebního protokolu s energetickým profilem lisovacího procesu

**Zkušební protokol**

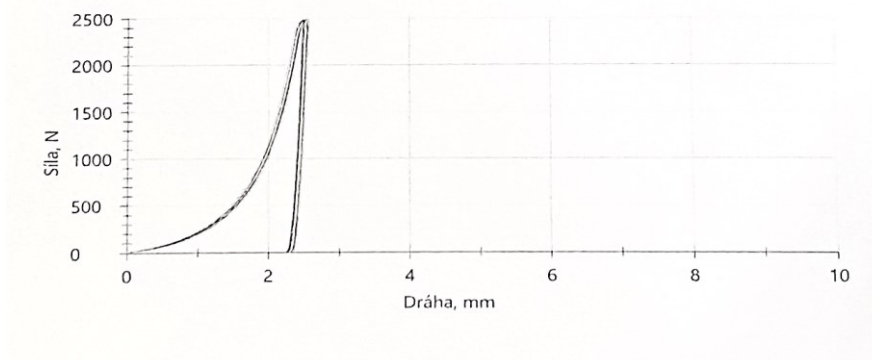
Typ vzorku : AJ PL 2,5 kN

Předzatižení : 2 N

**Výsledky zkoušek:**

Legenda	Č.	F <sub>max</sub> N	E <sub>1</sub> Nm	E <sub>2</sub> Nm	E <sub>3</sub> Nm	E <sub>lis</sub> Nm	E <sub>max</sub> Nm	PL %	h <sub>d</sub> mm	h <sub>max</sub> mm	h <sub>o</sub> mm
	1	2490	1,61	1,35	0,18	1,53	3,14	87,98	106,8	104,27	104,49
	2	2490	1,53	1,37	0,19	1,55	3,08	87,92	106,8	104,28	104,50
	3	2490	1,62	1,37	0,18	1,56	3,17	88,24	106,8	104,28	104,50
	4	2490	1,66	1,37	0,18	1,55	3,21	88,35	106,9	104,30	104,52
	5	2490	1,63	1,35	0,19	1,54	3,17	87,79	106,8	104,26	104,48
	6	2490	1,62	1,36	0,19	1,55	3,17	88,00	106,8	104,27	104,49
	7	2490	1,60	1,38	0,19	1,57	3,17	87,88	106,8	104,28	104,50
	8	2490	1,57	1,36	0,19	1,55	3,13	87,94	106,8	104,27	104,49
	9	2490	1,58	1,34	0,18	1,52	3,10	87,90	106,8	104,26	104,48
	10	2490	1,63	1,38	0,19	1,57	3,19	87,90	106,8	104,27	104,49

**Grafické záznamy série:**



Obr. č. 3b: Příklad tabulky se statistickými výsledky energetického procesu lisování

**Statistika:**

Série	F <sub>max</sub>	E <sub>1</sub>	E <sub>2</sub>	E <sub>3</sub>	E <sub>lis</sub>	E <sub>max</sub>	PL	h <sub>d</sub>	h <sub>max</sub>	h <sub>0</sub>
n = 10	N	Nm	Nm	Nm	Nm	Nm	%	mm	mm	mm
$\bar{x}$	2490	1,60	1,36	0,19	1,55	3,15	87,99	106,8	104,28	104,49
s	2,46	0,04	0,01	0,00	0,01	0,04	0,17	0,0	0,01	0,01
v [%]	0,10	2,27	0,99	1,67	0,95	1,25	0,20	0,04	0,01	0,01

Hodnocené parametry byly: <sup>44, 45</sup>

- E<sub>1</sub> je energie tzv. předlisování, kdy se energie spotřebovává na tření mezi částicemi navzájem a také na tření mezi částicemi a stěnami matrice. Během této fáze dochází k vytlačení vzduchu z interpartikulárních pórů. Parametr E<sub>1</sub> je pravděpodobně ovlivněn charakterem povrchu částic. Nižší hodnoty se vyskytují u částic s hladkým tvarově pravidelným povrchem.
- E<sub>2</sub> je energie plastické deformace a vyjadřuje energii naakumulovanou v tabletě na konci lisovacího procesu, zodpovědnou za tvorbu vazeb.
- E<sub>3</sub> je energie elastické deformace, která se uvolňuje ve fázi relaxace tablety.
- E<sub>lis</sub> získáme součtem energií E<sub>2</sub> a E<sub>3</sub>. E<sub>lis</sub> popisuje energii spotřebovanou lisovaným materiálem ve fázi komprese.
- E<sub>max</sub> získáme součtem hodnot E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub> a E<sub>3</sub>. Jedná se o spotřebovanou energii během celého lisovacího procesu.
- Posledním zkoumaným parametrem je plasticita, kterou lze vypočítat podle vzorce (8) <sup>46</sup>:  $PI = 100 \times E_2 / (E_2 + E_3)$  (8)  
Plasticita se snižuje s rostoucí lisovací silou, neboť se snižuje počet pórů.

### 6.3.8 Hodnocení pevnosti tablet v tahu

Pevnost tablet byla stanovena na Schleunigerově přístroji Tablet Tester 8M. Zkouška byla pokaždé provedena s 10 tabletami z každé formulace. Tablety byly jednotlivě pokládány vždy ke stacionární kovové čelisti přístroje. Nejprve byla tableta položena horizontálně, aby si přístroj správně nakonfiguroval vzdálenost mezi pohyblivou a nepohyblivou čelistí. Následně byla tableta postavena do vertikální polohy a tím byla získána její výška. Po navrácení do horizontální polohy byl změřen průměr a také destrukční síla tablety. Destrukční síla je definována jako síla, kterou je potřeba vyvinout na rozdrcení tablety. Poté bylo potřeba přístroj očistit pomocí štětečku od zbytků rozdrcených tablet. Ze získaných parametrů lze vypočítat radiální pevnost (pevnost tablet v tahu) dle vzorce (9)<sup>47</sup>: 
$$P = \frac{2 \times F}{(\pi \times d \times h)} \quad (9)$$

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

### 6.3.9 Hodnocení oděru tablet

Pro hodnocení oděru tablet byl používán přístroj friabilátor Sotax FT2. Na analytických váhách bylo naváženo 10 tablet s přesností 0,1 mg. Po zaznamenání naměřené hmotnosti do přístroje, byl průhledný bubínek pootočen do startovní pozice a tablety byly do něj vloženy. Po uvedení zařízení do chodu se začal bubínek otáčet. Tablety klouzaly po stěnách bubínku a narážely vzájemně do sebe a do přepážky. Jedná se o lékopisnou metodu, kdy se stanovuje odolnost tablet vůči mechanickému namáhání, a proto rychlost otáčení byla standardně nastavena na  $25 \pm 1$  otáček za minutu. Po 100 otáčkách se friabilátor zastavil a tablety byly vysypány do nádoby pod bubínkem. Tablety byly jemně očištěny štětečkem od ulpělého prachu a znovu přesně zváženy. Oděr se vyjadřuje v procentech a jedná se o rozdíl hmotnosti tablety před a po měření. Stanovení oděru tablet bylo 3krát opakováno u všech formulací a před každým měřením bylo nutné bubínek vyjmout a očistit ho gázou.

### 6.3.10 Hodnocení doby rozpadu tablet

Ke stanovení doby rozpadu byl použit přístroj Sotax DisiTest50 Master, který umožňoval měřit 6 tablet najednou. Měření probíhalo v kádince s čištěnou vodou o objemu 750 ml. Před samotným měřením bylo nutno médium vytemperovat na správnou teplotu  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Do každé skleněné trubice byla vložena 1 tableta ze stejné formulace a na ni detekční disk. Po dosažení nastavené teploty došlo automaticky k zapnutí přístroje a košíček se začal svisle pohybovat po dobu, než se na displeji objevila hodnota doby rozpadu poslední tablety. Na konci každého měření bylo potřeba vyměnit médium a košíček se skleněnými trubicemi umýt od případných zbytků tablet.<sup>48</sup>

### 6.3.11 Hodnocení doby smáčení

Zkouška probíhala ve třech Petriho miskách o průměru 4 cm. Nejprve bylo nutné si připravit měřící prostředí, kde do každé Petriho misky byly dány 4 ml destilované vody, 4 vrstvy filtračního papíru a 2 kapky methylenové modři pro snadnější detekci. Stanovení doby smáčení bylo provedeno pouze s tabletami z granulátů a s tabletami obsahující čistou léčivou látku. Toto bylo rozhodnuto na základě předchozích závěrů měření doby rozpadu, kdy se jednotlivé tablety se SSP připravené metodou přímého lisování velmi dlouho rozpadaly. Tyto tablety tak nesplňovaly lékopisem stanovený limit doby rozpadu pro orodispergovatelné tablety, který činí 3 minuty. Před samotným měřením bylo ještě potřeba zjistit hmotnost jedné tablety. Jakmile byla zvážená tableta položena na povrch navlhčeného filtračního papíru, tak byly spuštěny stopky. Bylo pozorováno, jak voda s barvivem postupně prostupovala celou tabletou. Čas byl zastaven v okamžiku, kdy byla tableta kompletně smáčena. V dalším kroku by tableta měla být opětovně zvážena, ale to nepřipadalo v úvahu, neboť se tableta rychleji rozpadla, než bylo možné zjistit její hmotnost. Tento postup byl opakován ještě 2krát pro každou formulaci v další Petriho misce.

### **6.3.12 Statistické vyhodnocování výsledků**

Počítačový program testXpert VT1 – 9,01, který byl propojený s materiálovým testovacím zařízením, průběžně zpracovával a vyhodnocoval energetický profil lisovacího procesu. Ostatní naměřené hodnoty byly statisticky zpracovány do tabulek a grafů v programu Microsoft Office Excel. V případě nejasnosti rozdílu hodnot byl použit nepárový t-test na hladině významnosti 0,05.

## 7 Výsledky

### 7.1 Tabulky

#### 7.1.1 Distribuce velikosti částic

Tabulka č. 5: Distribuce velikosti částic zjištěná pomocí metody laserové difrakce

<b>Formulace</b>	<b>d<sub>v10</sub> [μm]</b>	<b>d<sub>v50</sub> [μm]</b>	<b>d<sub>v90</sub> [μm]</b>	<b>span</b>
<b>AK PL</b>	12,90	48,90	125,00	2,301
<b>AC PL</b>	7,87	40,50	130,00	3,011
<b>AJ PL</b>	5,89	41,10	137,00	3,191
<b>AK granulát</b>	15,40	64,50	175,00	2,468
<b>AC granulát</b>	9,53	50,00	143,00	2,673
<b>AJ granulát</b>	8,01	51,70	171,00	3,147
<b>AK TGR</b>	14,70	61,50	165,00	2,441
<b>AC TGR</b>	9,66	48,30	138,00	2,655
<b>AJ TGR</b>	8,24	50,90	168,00	3,148
<b>API + Prosolv</b>	6,10	53,80	143,00	2,539

### 7.1.2 Tokové vlastnosti SSP a tabletovin

Tabulka č. 6: Tokové vlastnosti SSP; ( $V_0 = 50\text{ml}$ )

SSP	$V_f$ [ml]	hmotnost [g]	sypná hustota[g/ml]	setřesná hustota[g/ml]	HP	IS [%]
AK	32,50	2,35	0,05	0,07	1,57	36,17
	32,50	2,36	0,05	0,07		
	30,75	2,31	0,05	0,08		
Ø	<b>31,92</b>	<b>2,34</b>	<b>0,05</b>	<b>0,07</b>		
SD	<b>1,01</b>	<b>0,03</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>		
AC	31,75	3,98	0,08	0,13	1,58	36,67
	32,13	3,95	0,08	0,12		
	31,13	3,91	0,08	0,13		
Ø	<b>31,67</b>	<b>3,95</b>	<b>0,08</b>	<b>0,12</b>		
SD	<b>0,51</b>	<b>0,04</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>		
AJ	31,00	7,14	0,14	0,23	1,62	38,13
	30,90	7,26	0,15	0,23		
	30,90	7,36	0,15	0,24		
Ø	<b>30,93</b>	<b>7,25</b>	<b>0,15</b>	<b>0,23</b>		
SD	<b>0,06</b>	<b>0,11</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>		

Tabulka č. 7: Tokové vlastnosti tabletovin pro přímé lisování; ( $V_0 = 50\text{ml}$ )

Tabletovina	$V_f$ [ml]	hmotnost [g]	sypná hustota[g/ml]	setřesná hustota[g/ml]	HP	IS [%]
AK PL	39,25	9,17	0,18	0,23	1,25	19,67
	40,00	9,47	0,19	0,24		
	41,25	9,76	0,20	0,24		
<b>Ø</b>	<b>40,17</b>	<b>9,47</b>	<b>0,19</b>	<b>0,24</b>		
<b>SD</b>	<b>1,01</b>	<b>0,30</b>	<b>0,01</b>	<b>0,00</b>		
AC PL	37,00	12,95	0,26	0,35	1,35	25,75
	37,38	13,43	0,27	0,36		
	37,00	12,92	0,26	0,35		
<b>Ø</b>	<b>37,13</b>	<b>13,10</b>	<b>0,26</b>	<b>0,35</b>		
<b>SD</b>	<b>0,22</b>	<b>0,29</b>	<b>0,01</b>	<b>0,01</b>		
AJ PL	36,00	19,04	0,38	0,53	1,41	29,00
	35,00	19,12	0,38	0,55		
	35,50	19,00	0,38	0,54		
<b>Ø</b>	<b>35,50</b>	<b>19,05</b>	<b>0,38</b>	<b>0,54</b>		
<b>SD</b>	<b>0,50</b>	<b>0,06</b>	<b>0,00</b>	<b>0,01</b>		
API + Prosolv	34,68	24,76	0,50	0,71	1,44	30,75
	34,70	24,76	0,50	0,71		
	34,50	24,64	0,49	0,71		
<b>Ø</b>	<b>34,63</b>	<b>24,72</b>	<b>0,49</b>	<b>0,71</b>		
<b>SD</b>	<b>0,11</b>	<b>0,07</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>		



Tabulka č. 8: Tokové vlastnosti granulátů

Granulát	V <sub>f</sub> [ml]	hmotnost [g]	sypná hustota[g/ml]	setřesná hustota[g/ml]	HP	IS [%]
AK granulát	34,75	17,76	0,36	0,51	1,42	29,50
	35,75	17,92	0,36	0,50		
	35,25	17,67	0,35	0,50		
<b>Ø</b>	<b>35,25</b>	<b>17,78</b>	<b>0,36</b>	<b>0,50</b>		
<b>SD</b>	<b>0,50</b>	<b>0,13</b>	<b>0,00</b>	<b>0,01</b>		
AC granulát	34,75	21,23	0,42	0,61	1,44	30,67
	34,75	20,92	0,42	0,60		
	34,50	20,86	0,42	0,60		
<b>Ø</b>	<b>34,67</b>	<b>21,00</b>	<b>0,42</b>	<b>0,61</b>		
<b>SD</b>	<b>0,14</b>	<b>0,20</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>		
AJ granulát	35,00	25,49	0,51	0,73	1,41	29,27
	35,50	25,54	0,51	0,72		
	35,60	25,52	0,51	0,72		
<b>Ø</b>	<b>35,37</b>	<b>25,52</b>	<b>0,51</b>	<b>0,72</b>		
<b>SD</b>	<b>0,32</b>	<b>0,03</b>	<b>0,00</b>	<b>0,01</b>		

Tabulka č. 9: Tokové vlastnosti tabletovin s granulátem

Tabletovina	Vf [ml]	hmotnost [g]	sytná hustota[g/ml]	setřesná hustota[g/ml]	HP	IS [%]
AK TGR	36,50	19,92	0,40	0,55	1,37	26,80
	36,80	18,87	0,38	0,51		
	36,50	18,53	0,37	0,51		
<b>Ø</b>	<b>36,60</b>	<b>19,11</b>	<b>0,38</b>	<b>0,52</b>		
<b>SD</b>	<b>0,17</b>	<b>0,72</b>	<b>0,01</b>	<b>0,02</b>		
AC TGR	33,88	20,71	0,41	0,61	1,47	32,08
	33,50	20,45	0,41	0,61		
	34,50	20,80	0,42	0,60		
<b>Ø</b>	<b>33,96</b>	<b>20,65</b>	<b>0,41</b>	<b>0,61</b>		
<b>SD</b>	<b>0,50</b>	<b>0,18</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>		
AJ TGR	35,00	25,09	0,50	0,72	1,41	28,80
	36,50	25,47	0,51	0,70		
	35,30	25,35	0,51	0,72		
<b>Ø</b>	<b>35,60</b>	<b>25,30</b>	<b>0,51</b>	<b>0,71</b>		
<b>SD</b>	<b>0,79</b>	<b>0,19</b>	<b>0,00</b>	<b>0,01</b>		

### 7.1.3 Energetické hodnocení lisovacího procesu

Tabulka č. 10: Hodnoty  $E_1$ ,  $E_2$ ,  $E_3$ ; LS 2,5 kN

FORMULACE	$E_1$ [J]		$E_2$ [J]		$E_3$ [J]	
	Ø	SD	Ø	SD	Ø	SD
AK PL	6,83	0,12	1,74	0,01	0,19	0,00
AC PL	3,65	0,03	1,59	0,02	0,19	0,00
AJ PL	1,60	0,04	1,36	0,01	0,19	0,00
AK TGR	1,92	0,04	1,28	0,01	0,19	0,00
AC TGR	1,28	0,02	1,16	0,01	0,19	0,00
AJ TGR	0,90	0,03	1,00	0,01	0,19	0,00
API + PRO	0,59	0,03	0,93	0,01	0,17	0,00

Tabulka č. 11: Hodnoty  $E_{lis}$ ,  $E_{max}$  a PI; LS 2,5 kN

FORMULACE	$E_{lis}$ [J]		$E_{max}$ [J]		PI [%]	
	Ø	SD	Ø	SD	Ø	SD
AK PL	1,93	0,01	8,76	0,13	90,13	0,18
AC PL	1,78	0,02	5,43	0,04	89,31	0,16
AJ PL	1,55	0,01	3,15	0,04	87,99	0,17
AK TGR	1,47	0,01	3,39	0,04	87,03	0,13
AC TGR	1,36	0,01	2,64	0,02	85,81	0,14
AJ TGR	1,19	0,01	2,09	0,03	84,06	0,18
API + PRO	1,10	0,01	1,69	0,03	84,47	0,25

#### 7.1.4 Pevnost tablet v tahu

Tabulka č. 12: Pevnost tablet v tahu – formulace AK PL; LS 2,5 kN

Formulace	h [mm]	d [mm]	F [N]	P [MPa]
AK PL	2,26	6,95	85,00	3,45
	2,24	6,94	81,00	3,32
	2,24	6,94	80,00	3,28
	2,27	6,94	81,00	3,27
	2,24	6,94	80,00	3,28
	2,27	6,93	82,00	3,32
	2,29	6,93	82,00	3,29
	2,23	6,93	83,00	3,42
	2,26	6,93	82,00	3,33
	2,23	6,93	82,00	3,38
<b>Ø</b>	<b>2,25</b>	<b>6,94</b>	<b>81,80</b>	<b>3,33</b>
<b>SD</b>	<b>0,02</b>	<b>0,01</b>	<b>1,48</b>	<b>0,06</b>

Tabulka č. 13: Pevnost tablet v tahu – formulace AC PL; LS 2,5 kN

Formulace	h [mm]	d [mm]	F [N]	P [MPa]
AC PL	2,37	6,99	57,00	2,19
	2,31	6,98	56,00	2,21
	2,36	6,98	59,00	2,28
	2,32	6,99	54,00	2,12
	2,34	6,98	54,00	2,10
	2,31	6,98	54,00	2,13
	2,34	6,98	55,00	2,14
	2,34	6,99	54,00	2,10
	2,33	6,98	59,00	2,31
	2,34	6,98	56,00	2,18
<b>Ø</b>	<b>2,34</b>	<b>6,98</b>	<b>55,80</b>	<b>2,18</b>
<b>SD</b>	<b>0,02</b>	<b>0,00</b>	<b>1,99</b>	<b>0,07</b>

Tabulka č. 14: Pevnost tablet v tahu – formulace AJ PL; LS 2,5 kN

<b>Formulace</b>	<b>h [mm]</b>	<b>d [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
<b>AJ PL</b>	2,25	6,95	40,00	1,63
	2,21	6,94	43,00	1,78
	2,15	6,94	41,00	1,75
	2,19	6,94	43,00	1,80
	2,23	6,94	42,00	1,73
	2,19	6,93	43,00	1,80
	2,20	6,94	42,00	1,75
	2,21	6,94	41,00	1,70
	2,21	6,94	42,00	1,74
	2,24	6,94	42,00	1,72
<b>Ø</b>	<b>2,21</b>	<b>6,94</b>	<b>41,90</b>	<b>1,74</b>
<b>SD</b>	<b>0,03</b>	<b>0,00</b>	<b>0,99</b>	<b>0,05</b>

Tabulka č. 15: Pevnost tablet v tahu – formulace AK TGR; LS 2,5 kN

<b>Formulace</b>	<b>h [mm]</b>	<b>d [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
<b>AK TGR</b>	2,27	6,99	32,00	1,28
	2,29	6,99	34,00	1,35
	2,29	6,99	31,00	1,23
	2,26	6,99	30,00	1,21
	2,28	6,99	32,00	1,28
	2,25	6,99	31,00	1,25
	2,28	6,99	31,00	1,24
	2,30	6,99	31,00	1,23
	2,26	6,98	30,00	1,21
	2,27	6,98	31,00	1,25
<b>Ø</b>	<b>2,28</b>	<b>6,99</b>	<b>31,30</b>	<b>1,25</b>
<b>SD</b>	<b>0,02</b>	<b>0,00</b>	<b>1,16</b>	<b>0,04</b>

Tabulka č. 16: Pevnost tablet v tahu – formulace AC TGR; LS 2,5 kN

<b>Formulace</b>	<b>h [mm]</b>	<b>d [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
<b>AC TGR</b>	2,31	7,01	23,00	0,90
	2,33	7,00	23,00	0,90
	2,33	7,00	22,00	0,86
	2,29	7,00	21,00	0,83
	2,31	7,00	21,00	0,83
	2,34	6,99	23,00	0,90
	2,30	6,99	23,00	0,91
	2,32	6,99	23,00	0,90
	2,30	6,99	23,00	0,91
	2,30	6,99	21,00	0,83
<b>Ø</b>	<b>2,31</b>	<b>7,00</b>	<b>22,30</b>	<b>0,88</b>
<b>SD</b>	<b>0,02</b>	<b>0,01</b>	<b>0,95</b>	<b>0,04</b>

Tabulka č. 17: Pevnost tablet v tahu – formulace AJ TGR; LS 2,5 kN

<b>Formulace</b>	<b>h [mm]</b>	<b>d [mm]</b>	<b>H [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
<b>AJ TGR</b>	2,24	7,00	15,00	0,61
	2,26	7,00	15,00	0,60
	2,26	7,01	12,00	0,48
	2,26	7,00	15,00	0,60
	2,24	7,00	14,00	0,57
	2,25	7,01	14,00	0,57
	2,25	7,00	14,00	0,57
	2,24	7,00	15,00	0,61
	2,25	7,00	15,00	0,61
	2,23	7,00	15,00	0,61
<b>Ø</b>	<b>2,25</b>	<b>7,00</b>	<b>14,40</b>	<b>0,58</b>
<b>SD</b>	<b>0,01</b>	<b>0,00</b>	<b>0,97</b>	<b>0,04</b>

Tabulka č. 18: Pevnost tablet v tahu – formulace aprepitant + Prosolv<sup>®</sup> ODT G2;  
LS 2,5 kN

<b>Formulace</b>	<b>h [mm]</b>	<b>d [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
<b>API + PRO</b>	2,14	6,98	16,00	0,68
	2,14	6,98	17,00	0,72
	2,14	6,98	15,00	0,64
	2,14	6,98	17,00	0,72
	2,12	6,98	16,00	0,69
	2,09	6,97	17,00	0,74
	2,10	6,98	17,00	0,74
	2,13	6,97	17,00	0,73
	2,15	6,97	17,00	0,72
	2,15	6,98	16,00	0,68
<b>Ø</b>	<b>2,13</b>	<b>6,98</b>	<b>16,50</b>	<b>0,71</b>
<b>SD</b>	<b>0,02</b>	<b>0,00</b>	<b>0,71</b>	<b>0,03</b>

### 7.1.5 Oděr tablet

Tabulka č. 19: Oděr tablet připravených přímým lisováním; LS 2,5 kN

<b>Formulace</b>	<b>m<sub>1</sub> [g]</b>	<b>m<sub>2</sub> [g]</b>	<b>oděr [%]</b>	<b>statistické údaje [%]</b>
<b>AK PL</b>	1,0012	0,9998	0,1400	<b>Ø=0,1067</b> <b>SD=0,0351</b>
	1,0000	0,9989	0,1100	
	1,0010	1,0003	0,0700	
<b>AC PL</b>	<b>m<sub>1</sub> [g]</b>	<b>m<sub>2</sub> [g]</b>	<b>oděr [%]</b>	<b>statistické údaje [%]</b>
	1,0039	1,0011	0,2800	<b>Ø=0,3100</b> <b>SD=0,0361</b>
	1,0031	1,0001	0,3000	
1,0010	0,9975	0,3500		
<b>AJ PL</b>	<b>m<sub>1</sub> [g]</b>	<b>m<sub>2</sub> [g]</b>	<b>oděr [%]</b>	<b>statistické údaje [%]</b>
	0,9992	0,9941	0,5100	<b>Ø=0,4700</b> <b>SD=0,0400</b>
	0,9996	0,9953	0,4300	
0,9999	0,9952	0,4700		
<b>API + PRO</b>	<b>m<sub>1</sub> [g]</b>	<b>m<sub>2</sub> [g]</b>	<b>oděr [%]</b>	<b>statistické údaje [%]</b>
	1,0016	0,9909	1,0700	<b>Ø=1,0200</b> <b>SD=0,0624</b>
	0,9995	0,9891	1,0400	
0,9998	0,9903	0,9500		



Tabulka č. 20: Oděť tablet připravených z granulátů; LS 2,5 kN

Formulace	m <sub>1</sub> [g]	m <sub>2</sub> [g]	oděr [%]	statistické údaje [%]
<b>AK TGR</b>	1,0046	1,0008	0,3800	<b>Ø=0,4033</b> <b>SD=0,0252</b>
	1,0047	1,0004	0,4300	
	1,0042	1,0002	0,4000	
<b>AC TGR</b>	m <sub>1</sub> [g]	m <sub>2</sub> [g]	oděr [%]	statistické údaje [%]
	1,0029	0,9944	0,8500	<b>Ø=0,7833</b> <b>SD=0,0586</b>
	1,0039	0,9963	0,7600	
1,0016	0,9942	0,7400		
<b>AJ TGR</b>	m <sub>1</sub> [g]	m <sub>2</sub> [g]	oděr [%]	statistické údaje [%]
	1,0004	0,9894	1,1000	<b>Ø=1,1200</b> <b>SD=0,0265</b>
	0,9999	0,9884	1,1500	
1,0003	0,9892	1,1100		

### 7.1.6 Doba rozpadu tablet

Tabulka č. 21: Doba rozpadu tablet připravených přímým lisováním; LS 2,5 kN

Tableta	AK PL	AC PL		AJ PL		API + PRO	
číslo	DR [s]	DR [s]	statistické údaje [s]	DR [s]	statistické údaje [s]	DR [s]	statistické údaje [s]
1		646		324		54	
2		696		302		60	
3	<b>&gt;900</b>	676	<b>Ø=673,0</b>	297	<b>Ø=303,5</b>	56	<b>Ø=55,3</b>
4		696	<b>SD=20,8</b>	316	<b>SD=14,2</b>	54	<b>SD=2,4</b>
5		654		297		54	
6		670		285		54	

Tabulka č. 22: Doba rozpadu tablet připravených z granulátů; LS 2,5 kN

Tableta číslo	AK TGR		AC TGR		AJ TGR	
	DR [s]	statistické údaje [s]	DR [s]	statistické údaje [s]	DR [s]	statistické údaje [s]
1	38		30		22	
2	36		30		20	
3	38	<b>Ø=36,3</b>	30	<b>Ø=28,7</b>	20	<b>Ø=20,7</b>
4	36	<b>SD=1,5</b>	28	<b>SD=1,6</b>	20	<b>SD=1,0</b>
5	34		26		20	
6	36		28		22	

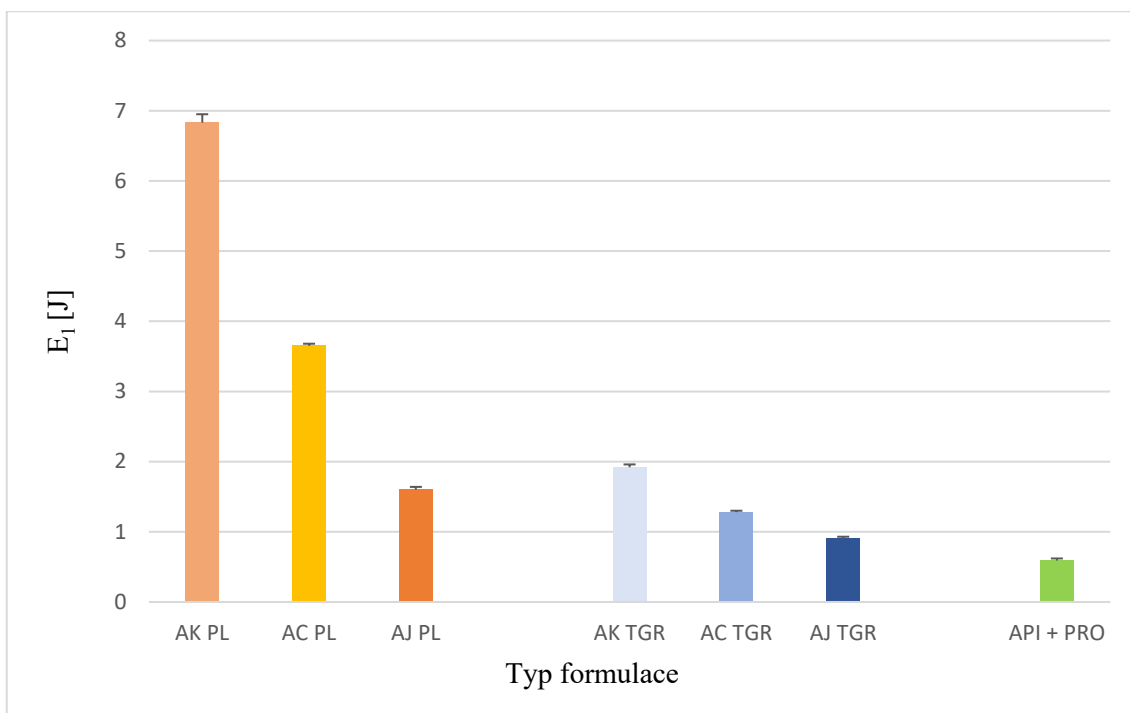
### 7.1.7 Doba smáčení tablet

Tabulka č. 23: Doba smáčení tablet připravených z granulátů a tablet s aprepitantem a Prosolvem<sup>®</sup> ODT G2; LS 2,5 kN

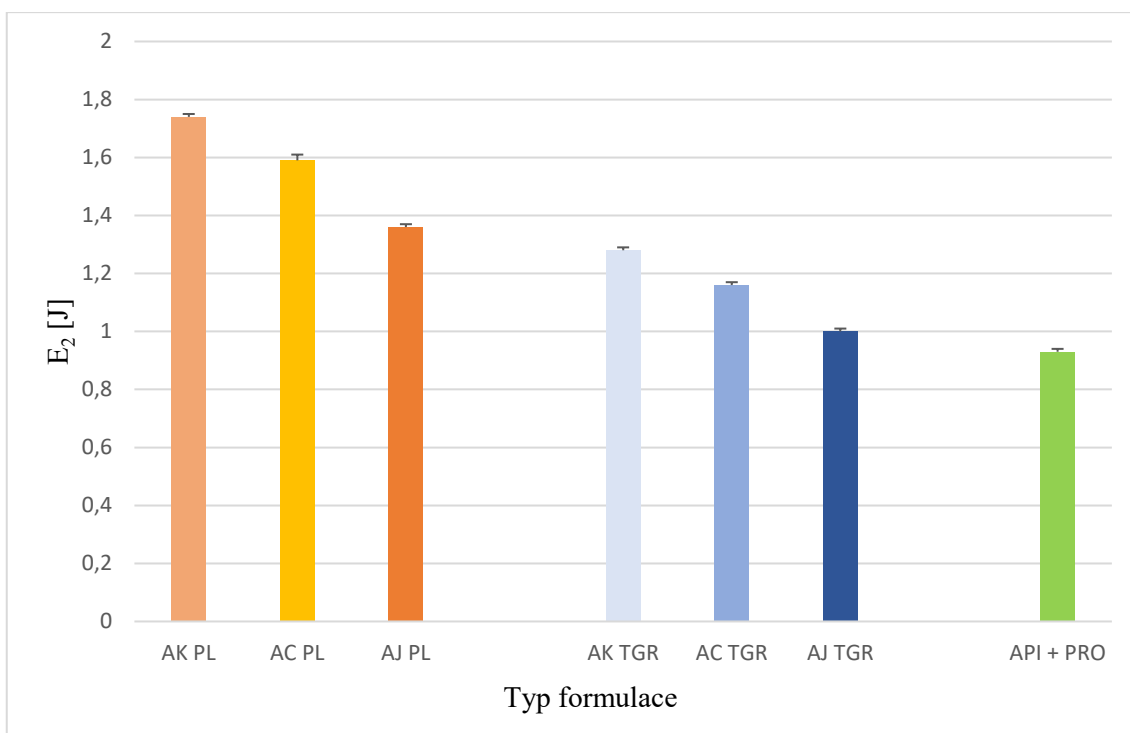
<b>Tabletovina</b>	<b>m [g]</b>	<b>t [s]</b>
<b>AK TGR</b>	0,1017	25
	0,1011	28
	0,1006	29
<b>statistické údaje</b>	<b>Ø=0,1011</b> <b>SD=0,0006</b>	<b>Ø=27,3</b> <b>SD=2,1</b>
<b>AC TGR</b>	0,1006	45
	0,1004	43
	0,0996	37
<b>statistické údaje</b>	<b>Ø=0,1002</b> <b>SD=0,0005</b>	<b>Ø=41,7</b> <b>SD=4,2</b>
<b>AJ TGR</b>	0,0999	39
	0,0999	34
	0,0994	38
<b>statistické údaje</b>	<b>Ø=0,0997</b> <b>SD=0,0003</b>	<b>Ø=37,0</b> <b>SD=2,7</b>
<b>API + PRO</b>	0,1004	58
	0,1003	53
	0,1001	52
<b>statistické údaje</b>	<b>Ø=0,1003</b> <b>SD=0,0002</b>	<b>Ø=54,3</b> <b>SD=3,2</b>

## 7.2 Grafy

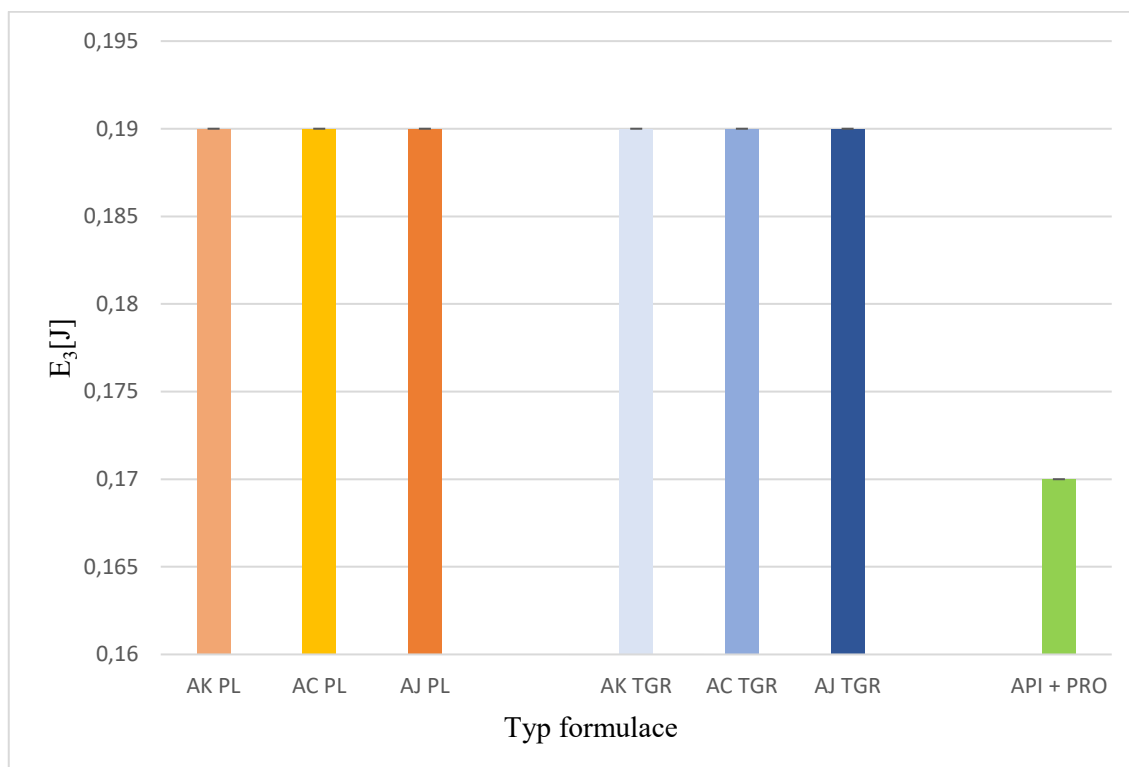
Graf č. 1: Hodnoty energie  $E_1$  při LS 2,5 kN



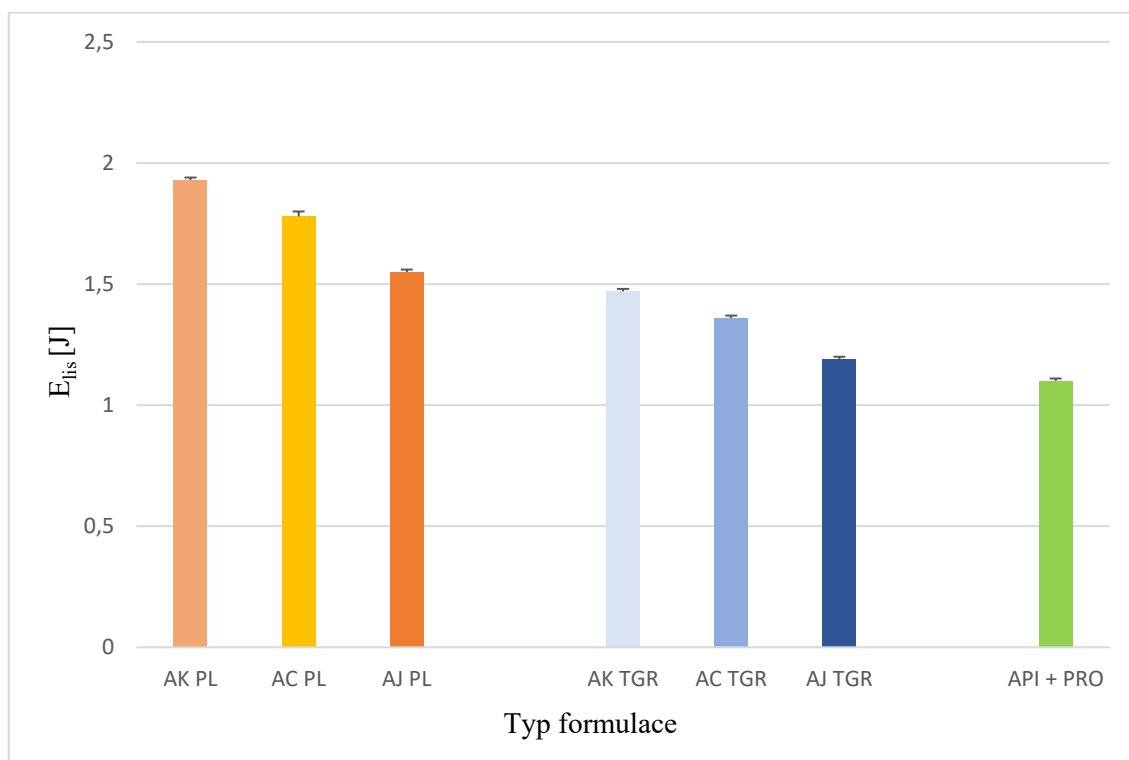
Graf č. 2: Hodnoty energie  $E_2$  při LS 2,5 kN



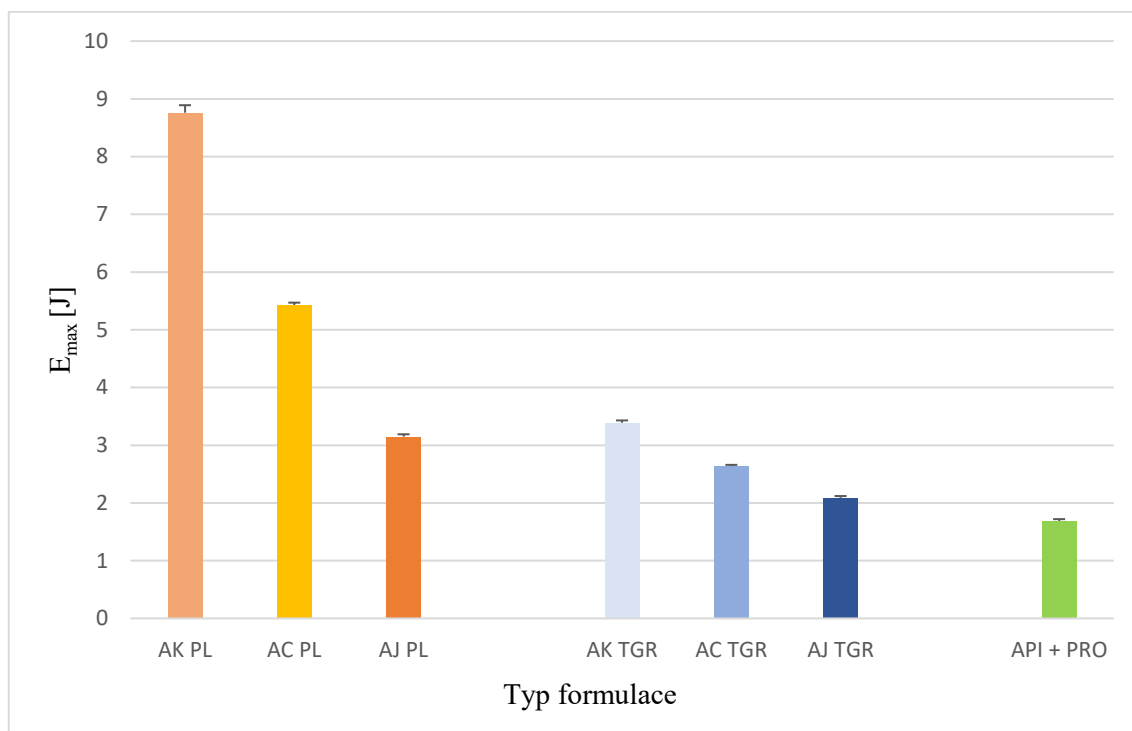
Graf č. 3: Hodnoty energie  $E_3$  při LS 2,5 kN



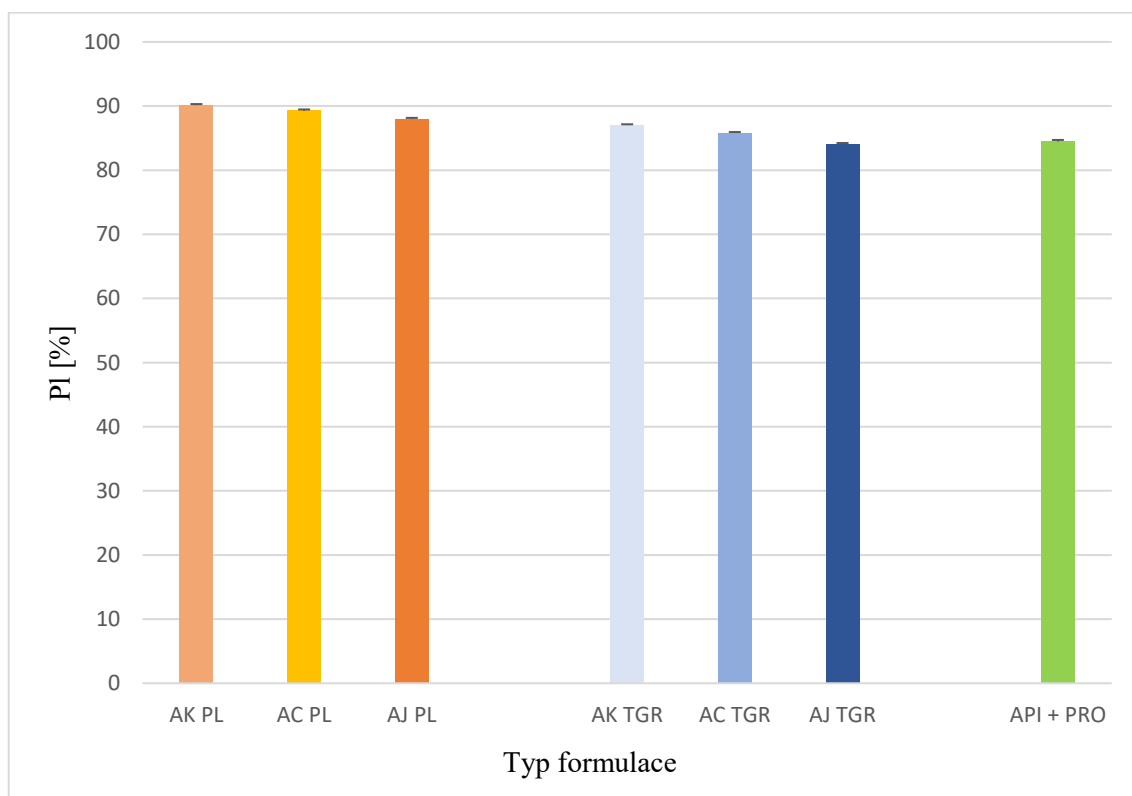
Graf č. 4: Hodnoty energie  $E_{lis}$  při LS 2,5 kN



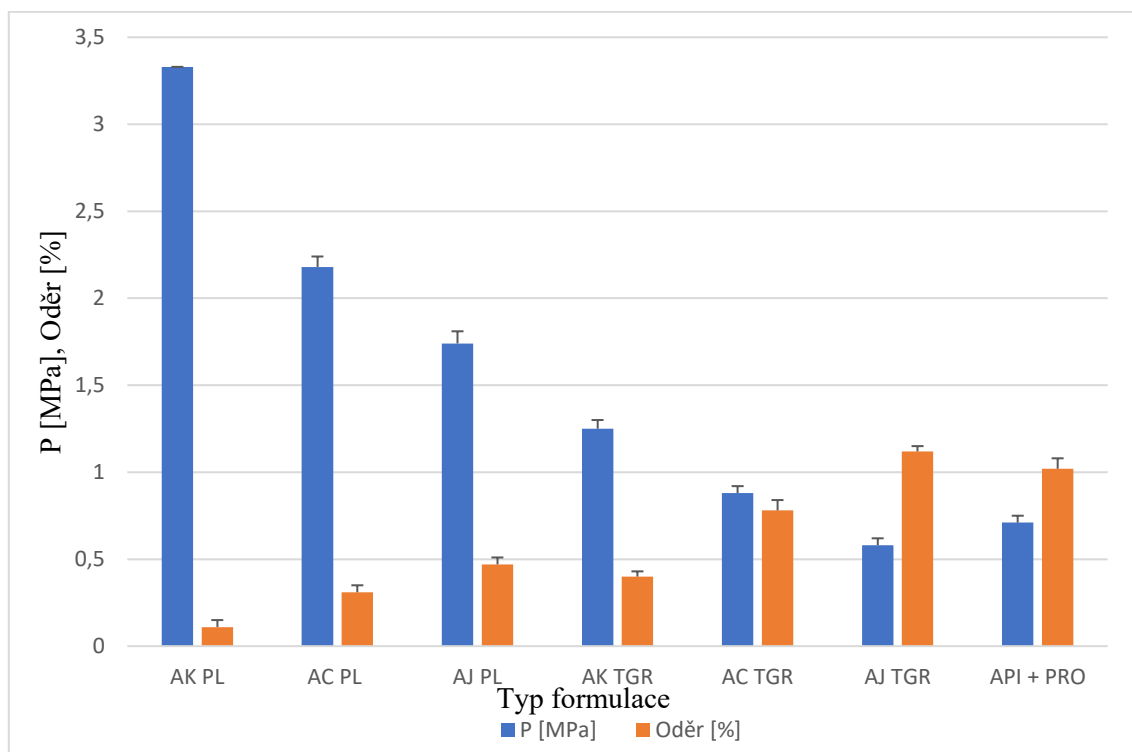
Graf č. 5: Hodnoty energie  $E_{\max}$  při LS 2,5 kN



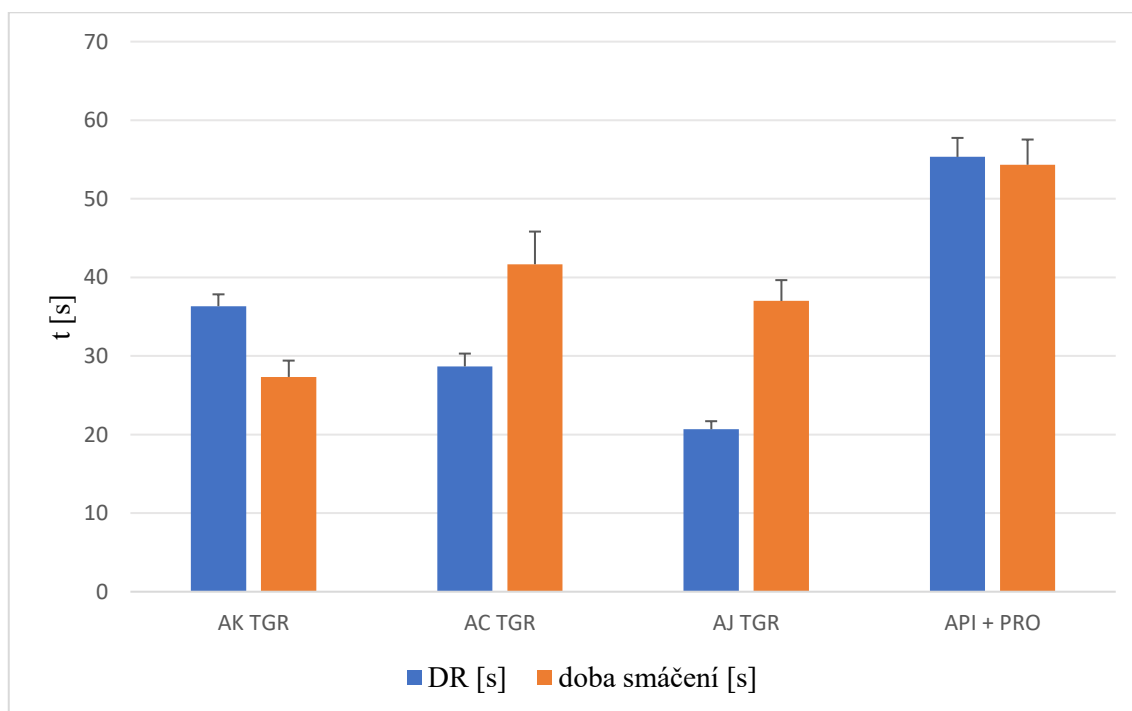
Graf č. 6: Hodnoty plasticity při LS 2,5 kN



Graf č. 7: Pevnost a oděr tablet při LS 2,5 kN



Graf č. 8: Doba rozpadu a doba smáčení tablet z granulátů a tablet s aprepitantem a Prosolem® ODT G2 při LS 2,5 kN



## 8 DISKUSE

Cílem této diplomové práce bylo studium vlivu třech různých velikostních frakcí sprejově sušených prášků na tokové vlastnosti a na lisovatelnost tabletovin. Sprejově sušený prášek byl složený z léčiva aprepitantu a z ftalátu hypromelosity v poměru 1:2. Na základě předchozích měření byly pro tuto práci vybrány 3 různé reprezentativní sprejově sušené produkty – AK o  $d_{v50}$  45,10  $\mu\text{m}$ , AC o  $d_{v50}$  31,80  $\mu\text{m}$  a AJ o  $d_{v50}$  24,20  $\mu\text{m}$ . Velikost částic SSP byla ovlivněna různou rychlostí průtoku dusíku během sprejového sušení. Celkem bylo připraveno 7 tabletovin, z nichž jedna tabletovina obsahovala pouze léčivo, které nebylo sprejově sušené. Pro účely této práce bylo vybráno jako směsné suché pojivo Prosolv<sup>®</sup> ODT G2. Všechny tabletoviny obsahovaly mazadlo stearan hořečnatý v 1% koncentraci a sukralosu jako sladidlo také v 1% koncentraci. V této práci byly tablety se SSP připravovány dvěma metodami, a to přes krok suché granulace a metodou přímého lisování. Pro suchou granulaci byly připraveny 3 tabletoviny se SSP o různé velikosti částic. Do tabletovin s granulátem bylo navíc extragranulárně přidáno superrozvolňovadlo krosповidon v 1% koncentraci, které mělo urychlit rozpad lékové formy s ohledem na zacílení vlastností tablet k typu tablet dispergovatelných v ústech. Další 3 tabletoviny se SSP o různé velikosti částic byly určeny pro přímé lisování. Poslední tabletovina, s nesprejově sušeným léčivem, byla určena pro přímé lisování. Tato tabletovina byla použita jako porovnávací tabletovina k ostatním typům tabletovin.

Sprejově sušené prášky a tabletoviny byly testovány metodami SEM, DSC, laserové difrakce a zároveň byly zkoumány tokové vlastnosti jednotlivých prášků (HP a IS). Tablety byly lisovány lisovací silou 2,5 kN. Lisovatelnost tabletovin byla hodnocena energetickým profilem lisovacího procesu. Cílem bylo hodnocení vlastností vylisovaných tablet, které bylo zaměřeno na pevnost v tahu, oděr, dobu rozpadu a dobu smáčení tablet. Zároveň byl testován vliv metody na přípravu a vlastnosti tablet a hledána formulace vhodná pro perorální tablety dispergovatelné v ústech.

Výsledky práce jsou uvedeny v tabulce č. 1 a č. 5–23 a v grafech č. 1–8.



## Charakterizace SSP

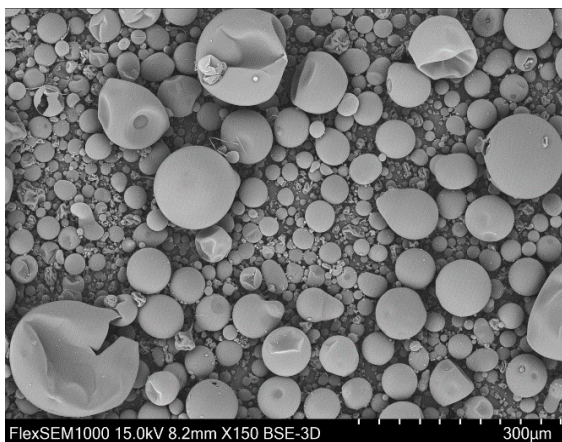
Ze všech frakcí měla AK nejmenší sypanou hustotu ( $0,05\text{g/ml} \pm 0,00\text{ g/ml}$ ), což bylo patrné již podle většího objemu, které se v zásobní láhvi nacházelo. Na první pohled se jednalo o bílý velice lehký prášek, který snadno prášil. Při navažování se nejvíce lepil na lékařenskou lžičku. Za zmiňované vlastnosti prášku AK mohly přítomné duté částice, které byly lehké a vzdušné. Nejlépe se pracovalo s formulací AJ, která se nejméně lepila a prášila, vzhledem k větší hustotě prášku a zároveň měla nejmenší objem. Formulace AC, která představovala střední velikost částic, měla vlastnosti na rozhraní AK a AJ. Pro lepší názornost byl pořízen a vložen obr. č. 4. Navážená hmotnost všech SSP byla 0,35 g.



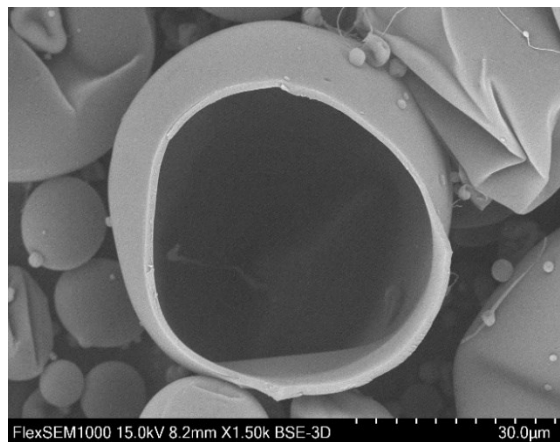
Obr. č. 4: SSP

Mikrostruktura SSP, pozorovaná prostřednictvím SEM, je zachycena na obrázcích č. 5–9. Sprejovým sušením byly získány sférické duté částice vyplněné vzduchem. Z obrázků je patrný velikostní rozdíl mezi jednotlivými SSP. Částice SSP AK byly tvořeny snadno deformovatelným filmem (obr. č. 5 a 6). Dále jsou na částicích viditelné otvory, které vznikly následkem vysoké vstupní teploty během procesu sprejového sušení, kdy docházelo k odpařování rozpouštědla a expanzi plynu, které mohlo narušit polymerní film tvořící povrch částice. Dalším důvodem mohlo být narušení částic během transportu a manipulaci se vzorkem při předpřípravě vzorku před provedením skenovací elektronové mikroskopie. Na druhou stranu, částice

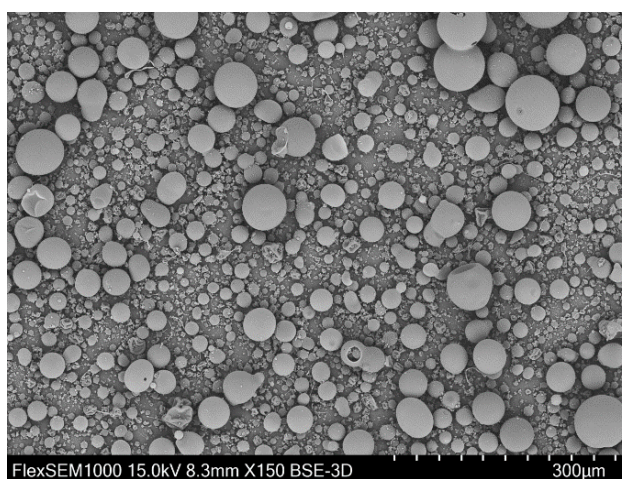
SSP AJ měly odolnější obal a neobsahovaly tolik vzduchu, a proto zůstaly celistvé.  
(obr. č. 9)<sup>49, 50</sup>



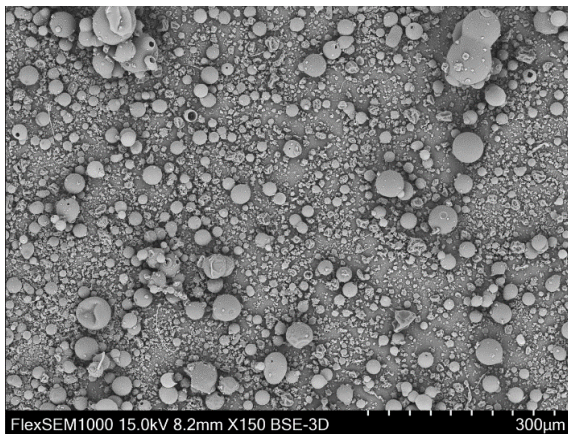
Obr. č. 5: SSP AK, zvětšení 150x



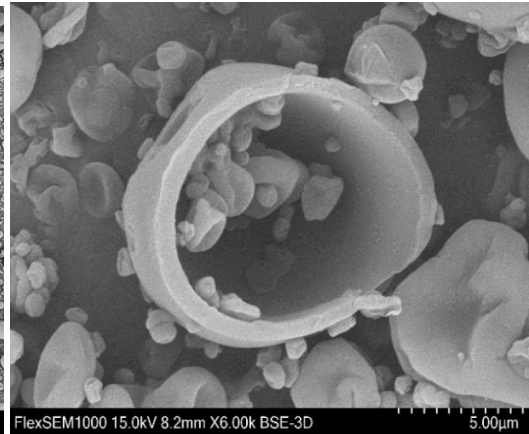
Obr. č. 6: SSP AK, zvětšení 1500x



Obr. č. 7: SSP AC, zvětšení 150x

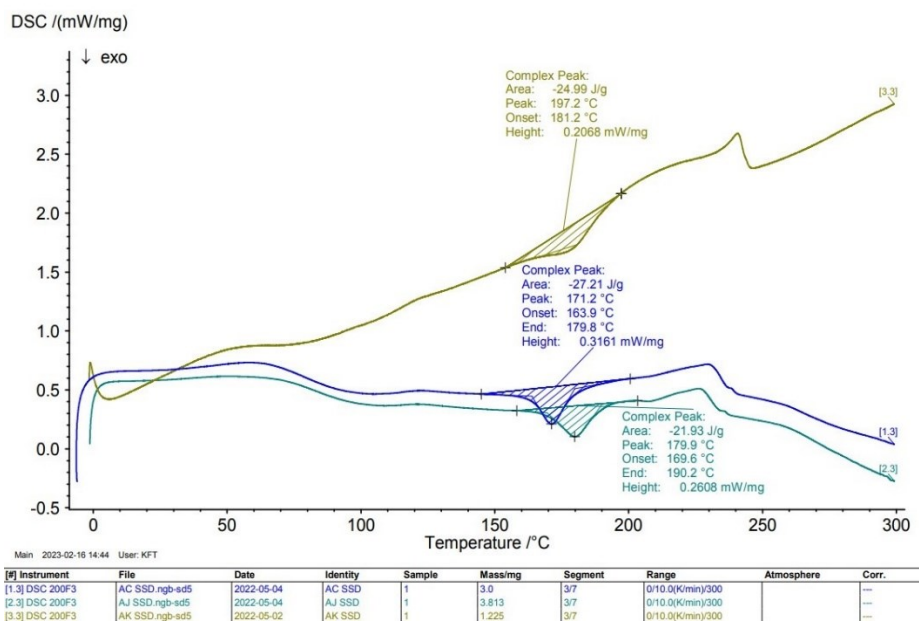


Obr. č. 8: SSP AJ, zvětšení 150x



Obr. č. 9: SSP AJ, zvětšení 6000x

Na obrázku č. 10 se nachází termogram SSP. Nejprve docházelo k evaporaci organických rozpouštědel u jednotlivých vzorků (do 90 °C). Teplota skelného přechodu byla u všech vzorků okolo 120° C, neboť měly stejné složení. První začal krystalizovat SSP AC při 164° C, následovaný SSP AJ a SSP AK (181° C). Rychlost krystalizace byla ovlivněna distribucí velikosti částic, a proto menší částice začaly krystalizovat dříve. Po rekrystalizaci následovalo tání vzorků. Přítomnost skelného přechodu potvrdila amorfní charakter SSP, ale během dalšího zahřívání se charakter SSP pravděpodobně změnil na „semi-krystalický“.



Obr. č. 10: Termogram SSP

## 8.1 Hodnocení velikosti částic SSP a tabletovin laserovou difrakcí

Distribuci velikosti částic SSP je možno nalézt v tabulce č. 1. Hodnoty distribuce velikosti částic jednotlivých tabletovin jsou shrnuty v tabulce č. 5.

Velikosti částic SSP klesaly v následujícím pořadí sestupně  $AK > AC > AJ$ , zatímco hodnoty spanu (šířky distribuce velikosti částic) vykazovaly opačné tendence.

Velikost částic SSP byla ovlivněna rychlostí průtoku dusíku během sprejového sušení, přičemž vyšší rychlost průtoku vedla k menší velikosti částic. To bylo pravděpodobně zapříčiněno vyšší kinetickou energií, která byla předávána nově se vytvářejícím kapkám. Větší množství dodané energie podpořilo rozpad kapek na menší kapky tak, aby se celková energie snížila. Zároveň vyšší kinetická energie způsobila větší nestabilitu kapalně vrstvy, což vedlo k nerovnoměrné tvorbě kapek, a proto SSP AJ měl nejvyšší hodnotu spanu.<sup>49</sup>

Zpracování SSP s ostatními pomocnými látkami pro přímé lisování nevedlo k příliš velkým změnám v distribuci velikosti částic v jednotlivých formulacích. Výjimku představovala tabletovina AJ PL, která se od SSP AJ odlišovala skoro 2x větší hodnotou  $d_{v50}$ , zatímco hodnotu spanu měla významně nižší (3,191). Pořadí distribuce velikosti částic u přímo lisovatelných tabletovin bylo  $AK PL > AJ PL > AC PL$ . Za nepatrně vyšší hodnoty v distribuci velikosti částic a užší hodnoty spanu zodpovídal Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 a další dodané pomocné látky (sukralosa).

Příprava granulátů způsobila výrazné změny v distribuci velikosti částic. Větší velikost částic byla dosažena přidáním pomocných látek ke SSP a zpracováním prášku metodou suché granulace do podoby aglomerátů. Distribuce velikosti částic klesala v řadě  $AK \text{ granulát} > AJ \text{ granulát} > AC \text{ granulát}$ . V porovnání se SSP byly zaznamenány nižší hodnoty spanu u AC a AJ granulátů.

Poslední tabletovinou byla API + PRO, která se svými hodnotami blížila AC granulátu. Tabletovina API + PRO měla vyšší hodnoty  $d_{v50}$  než všechny SSP a přímo lisovatelné tabletoviny. U granulátů a tabletovin z granulátů dosahoval větší velikosti částic jen AK granulát a AK TGR ve srovnání s tabletovinou API + PRO.

## 8.2 Tokové vlastnosti SSP a tabletovin

Tokové vlastnosti SSP a tabletovin jsou uvedeny v tabulkách č. 6–9. Sypnost nebyla hodnocena, neboť se tabletoviny nesypaly, a proto byly tokové vlastnosti SSP a tabletovin hodnoceny pouze na základě Hausnerova poměru a indexu stlačitelnosti. Jednotlivé SSP a tabletoviny byly hodnoceny podle tabulky, která se nachází v ČL 2017 a charakterizuje tokové vlastnosti prášků.<sup>12, 42</sup>

SSP AK a AC vykazovaly velmi špatné tokové vlastnosti, zatímco SSP AJ měl velmi, velmi špatné tokové vlastnosti. Na základě tohoto poznatku lze odvodit, že malé částice měly špatné tokové vlastnosti z hlediska stlačitelnosti.

Zpracování SSP do přímo lisovatelných tabletovin vedlo ke zlepšení toku z hlediska stlačitelnosti. Tok tabletoviny AK odpovídal podle tabulky přiměřenému charakteru toku. U tabletoviny AC PL se tokové vlastnosti pohybovaly na hranici průměrného až špatného toku prášku. Tokové vlastnosti tabletoviny AJ PL se zlepšily na špatný tok.

Výrazně lepších tokových vlastností bylo dosaženo jen u tabletoviny AK PL, jednak díky větší velikosti přítomných kulovitých částic, jednak dodanými pomocnými látkami. Tokové vlastnosti v přímo lisovatelných tabletovinách se SSP zlepšovaly tyto tři látky – Prosolv<sup>®</sup> ODT G2, který obsahoval kluznou látku koloidní oxid křemičitý a mikrokrystalickou celulosu; ale také přítomné mazadlo stearan hořečnatý.<sup>34, 49</sup>

Granulací došlo ke zlepšení tokových vlastností SSP na špatné. Proces granulace tokové vlastnosti obvykle zlepšuje, což se prokázalo, ale ne příliš výrazně. Oproti přímo lisovatelným tabletovinám se stlačitelnost nezlepšila, ale naopak zhoršila. U tabletoviny AC TGR se tok prášku dokonce zhoršil na velmi špatný.

Tabletovina API + PRO měla špatné tokové vlastnosti. V porovnání se SSP, ale vykazovala lepší tokové vlastnosti.

### 8.3. Hodnocení energetického profilu lisovacího procesu

V tabulkách č. 10 a 11 lze nalézt hodnoty jednotlivých energií a plasticity získaných během procesu lisování. Tyto hodnoty jsou také znázorněny v grafech č. 1–6.

**Graf č. 1** znázorňuje hodnoty  $E_1$  při LS 2,5 kN u jednotlivých typů tabletovin. Ve skupině přímo lisovatelných tabletovin se snižuje  $E_1$  se snižující se velikostí částic v pořadí AK PL > AC PL > AJ PL. U tabletovin s granulátem byla pozorována stejná tendence. Metoda přípravy tablet ovlivnila  $E_1$  v tom smyslu, že tabletoviny s granulátem měly nižší energii předlisování. Je to pravděpodobně zapříčiněno vyšší sypnou hustotou jednotlivých vzorků, které na rozdíl od přímo lisovatelných tabletovin neměly tendenci k výraznému přeskupování částic ve fázi předlisování, a tudíž generovaly nižší  $E_1$ . Nejnižších hodnot  $E_1$  dosahovala tabletovina API + PRO. V porovnání s ostatními tabletovinami se tato tabletovina vyznačovala vyšším obsahem Prosolvu<sup>®</sup> ODT G2 (88 %). Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 obsahuje mikrokrystalickou celulosu a koloidní oxid křemičitý (kluznou látku). Kluzné látky snižují tření mezi částicemi navzájem i mezi částicemi a stěnou matrice a zároveň zlepšují tokové vlastnosti. Příčinou také může být vyplnění interpartikulárních prostor Prosolvu<sup>®</sup> ODT G2 aprepitantem, čímž se sníží přeskupování jednotlivých částic.<sup>34</sup>

Hodnoty plastické deformace  $E_2$  při LS 2,5 kN u jednotlivých typů tabletovin uvádí **graf č. 2**. I zde dosahovaly tabletoviny připravené přímým lisováním vyšších hodnot  $E_2$  než tabletoviny připravené suchou granulací, neboť granuláty nebyly primárně deformovány plasticky, ale fragmentací. Při výrobě granulátů totiž došlo ke zploštění sférických částic vysokou lisovací silou. Nejnižších hodnot  $E_2$  nabývala tabletovina API + PRO.<sup>49</sup>

Léčivo v tabletovině API + PRO se vyskytovalo v krystalické podobě uložené v krystalické mřížce. Toto pravidelné uspořádání zajišťovalo pevnost a stálost částic. Materiály v krystalické podobě nelehce podléhají deformacím. Sprejovým sušením bylo naopak získáno amorfnní léčivo, kde jednotlivé částice nebyly pravidelně uspořádány v polymerním matrix HPMCP. Tyto částice se vyznačovaly velikou reaktivitou a deformabilitou, které vedly k tvorbě nových povrchů a vazeb. Sprejové sušení tedy zlepšuje lisovatelnost a zvyšuje plastickou deformaci.<sup>50</sup>

Hodnoty energie plastické deformace rostou s rostoucí velikostí částic a snižující se sypnou hustotou. Pravděpodobně platí, že čím je velikost částic větší, tím menší sílu je potřeba vynaložit na jejich deformaci a naopak.<sup>49, 50</sup>

Naměřené výsledky hodnot elastické deformace  $E_3$  při LS 2,5 kN u jednotlivých typů tabletovin zobrazuje **graf č. 3**. Hodnoty  $E_3$  byly totožné u všech tabletovin se SSP, z čehož vyplývá, že metoda zpracování ani velikost částic neměly vliv na hodnoty  $E_3$ . Výjimku představovala tabletovina API + PRO, která dosahovala nižší hodnoty  $E_3$  než tabletoviny se SSP, což bylo pravděpodobně zapříčiněno jejím krystalickým charakterem.

**Graf č. 4** uvádí hodnoty  $E_{lis}$  při LS 2,5 kN u jednotlivých typů tabletovin.  $E_{lis}$  lze získat součtem energií plastické a elastické deformace ( $E_2 + E_3$ ).  $E_{lis}$  závisela pouze na hodnotách  $E_2$ , jelikož hodnoty  $E_3$  se ve většině případech nelišily.

Na **grafu č. 5** jsou znázorněny hodnoty  $E_{max}$  při LS 2,5 kN u jednotlivých typů tabletovin. Celkovou energii lisovacího procesu  $E_{max}$  lze vypočítat součtem energií  $E_1$ ,  $E_2$  a  $E_3$ . Největší vliv na celkovou energii měla energie předlisování ( $E_1$ ), která utvořila průběh této závislosti. Hodnoty  $E_{max}$  u přímo lisovatelných tabletovin klesaly v řadě AK PL > AC PL > AJ PL v souvislosti se snižující se velikostí částic. Tabletoviny s granulátem měly stejnou tendenci. Nejnižších hodnot  $E_{max}$  opět dosahovala tabletovina API + PRO.

Hodnoty plasticity PI při LS 2,5 kN u jednotlivých typů tabletovin jsou zobrazeny v **grafu č. 6**. Plasticitu lze spočítat podle následujícího vzorce:  $PI = 100 \times E_2 / (E_2 + E_3)$ .<sup>46</sup> Z uvedeného vztahu vyplývá, že největší vliv na zobrazení má právě  $E_2$ , jelikož hodnoty  $E_3$  jsou prakticky identické s výjimkou tabletoviny API + PRO, která má hodnoty nižší.

Byl prokázán statisticky významný rozdíl vlivu velikosti částic. Plasticita u přímo lisovatelných tabletovin a tabletovin s granuláty klesala se snižující se velikostí částic. Tabletoviny připravené s granulátem zaujímaly nižší hodnoty než tabletoviny určené pro přímé lisování. Tabletovina API + PRO vykazovala nepatrně vyšší hodnoty v porovnání s tabletovinou AJ TGR.

### 8.3 Hodnocení pevnosti tablet v tahu a oděru tablet

Naměřené hodnoty pevnosti tablet v tahu jsou uvedeny v tabulkách č. 12–18. Hodnoty oděru tablet lze nalézt v tabulkách č. 19–20. Pro lepší názornost byl vytvořen **graf č. 7** porovnávající pevnosti a oděr tablet v závislosti na typu formulace.

Nejvyšší pevnost tablet v tahu měly tablety připravené přímým lisováním. Hodnoty pevnosti tablet v tahu klesaly s klesající velikostí částic.

Tablety se SSP vyrobené přímým lisováním značně převyšovaly horní hranici ideální pevnosti (1,12 MPa)<sup>51</sup> svými hodnotami, které se pohybovaly v rozmezí 1,74 MPa – 3,33 MPa. Na druhou stranu tablety připravené suchou granulací odpovídaly požadavkům na ideální pevnost, kromě tablet AK TGR, které mírně přesahovaly maximální hodnoty (1,25 MPa ± 0,04 MPa). Také tablety se samotným léčivem jevily optimální pevnost a zároveň vykazovaly vyšší pevnost než tablety připravené suchou granulací se SSP AJ.

Jak už bylo zmíněno výše, Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 obsahuje mikrokrytalickou celulosu, která má vynikající vazebné schopnosti, a významně se tak podílí na zvýšené pevnosti tablet.

Výslednou pevnost tablet také ovlivňovaly hodnoty plasticity a hodnoty energie plastické deformace ( $E_2$ ). Materiály, které se deformují plasticky, se vyznačují vyšší pevností, což nám korelovalo s pevností tablet vyrobenými přímým lisováním. Zatímco tablety s granuláty se deformovaly především fragmentací, a proto měly nižší pevnost.<sup>49</sup>

Posledním zmiňovaným faktorem ovlivňujícím pevnost tablet byla sypná hustota. Nižší sypná hustota (hmotnost tabletoviny) pravděpodobně způsobila větší pevnost tablet, jelikož větší částice se snadno deformovaly a vytvářely nové povrchy a vazby.<sup>49</sup>

Hodnoty oděru korelovaly s hodnotami pevnosti tablet v tahu. Tablety, které měly nejnižší pevnost, podléhaly největšímu oděru a naopak. V souladu s Českým lékopisem by oděr tablet neměl být vyšší než 1 % a zároveň by nemělo dojít k rozlomení, rozpúlení či jinému poškození u testovaných tablet. Všechny testované



tablety zůstaly po měření nepoškozené. Nejvyšší hodnoty oděru byly naměřeny u tablet s formulací AJ TGR (1,12 %) a u tablet s formulací API + PRO (1,02 %). Už při manipulaci s tabletami se projevovala nižší mechanická odolnost formulace AJ TGR nepatrným prášením. Tyto naměřené hodnoty byly vyšší, než je povolený limit, a proto nevyhovovaly požadavkům Českého lékopisu. Mechanickou odolnost by bylo možné řešit zvýšením lisovací síly.<sup>12, 34</sup>

#### 8.4 Hodnocení doby rozpadu a doby smáčení tablet

Naměřené hodnoty doby rozpadu tablet jsou uvedeny v tabulkách č. 21–22. Hodnoty doby smáčení tablet jsou zapsány v tabulce č. 23. Pro lepší názornost byl vytvořen **graf č. 8** porovnávající doby rozpadu a doby smáčení tablet u jednotlivých formulací.

V grafu nejsou znázorněny doby rozpadu a doby smáčení tablet připravených přímým lisováním se SSP, protože hodnoty doby rozpadu tablet byly příliš vysoké a nespĺňovaly lékopisný limit tří minut stanovený pro ODT. Na základě tohoto poznatku bylo rozhodnuto, že stanovení doby smáčení tablet bude provedeno pouze s tabletami s granuláty a s tabletami API + PRO, které vykazovaly rychlý rozpad. U tablet s formulací AK TGR byla naměřena nejkratší doba smáčení ( $27 \text{ s} \pm 2,1 \text{ s}$ ). Pomalejší dobu smáčení vykazovaly tablety s formulací AJ TGR a AC TGR. Nejpomaleji se smáčely tablety s formulací API + PRO ( $54 \text{ s} \pm 3,2 \text{ s}$ ).<sup>48</sup>

Hodnoty doby smáčení korelovaly s hodnotami  $d_{v50}$  u jednotlivých testovaných tabletovin. Tabletoviny s většími částicemi se smáčely rychleji, neboť byly poréznější a lépe jimi prostupovala kapalina.

Tabletovina API + PRO vykazovala pomalejší dobu smáčení v porovnání s tabletovinami s granuláty, do kterých byl přidán extragranulárně krosppovidon.

Z grafu č. 8 je patrné, že se nejlépe a nejrychleji rozpadaly tablety s formulací AJ TGR, jejichž doba rozpadu byla okolo 21 sekund. Další v pořadí byly tablety s formulací AC TGR a AK TGR. Tyto tablety tedy splňovaly lékopisný požadavek na dobu rozpadu ODT.

Rychlý rozpad tablet připravených z granulátů je způsoben metodami zpracování (sprejovým sušením a suchou granulací), ale také použitými pomocnými látkami. Směsné suché pojivo Prosolv® ODT G2 obsahuje ve vodě rozpustné pomocné látky (např. mannitol a fruktosu), suché pojivo a rozvolňovadlo (mikrokrytalickou celulosu) a superrozvolňovadlo (krospovidon). Krospovidon umožňuje dobrý prostup vody do pórů, čímž urychluje dobu rozpadu tablet. Všechny tyto pomocné látky napomáhají rozpadu tablet, a proto se Prosolv® ODT G2 využívá při výrobě ODT. K tabletovině s granuláty se navíc extragranulárně přidalo superrozvolňovadlo krospovidon, aby se ještě více podpořil a urychlil rozpad jednotlivých tablet. Uplatňoval se tu také vliv velikosti částic na rychlost rozpouštění. Čím byly částice v tabletách menší, tím snáze se rozpouštěly.<sup>34, 52</sup>

Zhodnotíme-li dobu rozpadu tablet připravených přímým lisováním, tak se nejlépe rozpadaly tablety se SSP AJ, které se rozpadly do 5 minut. Tablety s formulací AC PL se rozpadly kolem 11. minuty. Nejhůře se dezintegrovaly tablety s formulací AK PL, které byly tak pevné, že se během měření nerozpadly a měření bylo po 15 minutách ukončeno. Během měření se navíc tablety AK PL lepily na plastové detekční disky, což znesnadňovalo samotný rozpad.

Existuje přímá závislost mezi pevností tablet a jejich rozpadem (Graf č. 7–8). Platí, že čím jsou tablety pevnější, tím se hůře rozpadají. Proto se tablety AK PL rozpadaly nejhůře, neboť měly nejvyšší pevnost, zatímco u tablet AJ TGR tomu bylo přesně naopak.

Tablety s formulací API + PRO se rozpadaly do 1 minuty, tudíž splňovaly lékopisný požadavek doby rozpadu. Doba rozpadu tablet s API + PRO byla v porovnání s tabletami s granuláty pomalejší v důsledku nižší koncentrace krospovidonu.

## 9 ZÁVĚR

V diplomové práci byly hodnoceny 3 sprejově sušené produkty (AK o  $d_{v50}$  45,10  $\mu\text{m}$ , AC o  $d_{v50}$  31,80  $\mu\text{m}$  a AJ o  $d_{v50}$  24,20  $\mu\text{m}$ ) samostatně i jako součásti přímo lisovatelných tabletovin a granulátů. SSP byly složeny z aprepitantu a z ftalátu hypromelosy v poměru 1:2. Výsledky práce lze shrnout do následujících závěrů:

1. SEM zobrazení potvrdilo sférický dutý tvar částic. Částice SSP AK byly tvořeny snadno deformovatelným obalem, zatímco částice SSP AJ byly tvořeny odolnějším obalem.
2. Největší hodnotu spanu měl SSP AJ a největší průměrnou velikost částic měl AK granulát. Zpracování SSP s přímo lisovatelnými pomocnými látkami nevedlo k velkým změnám v distribuci velikosti částic. Výjimku představovala tabletovina AJ PL, která se od SSP AJ odlišovala skoro 2x větší hodnotou  $d_{v50}$  a nižší hodnotou spanu. Naopak příprava granulátů suchou granulací vedla ke zvětšení velikosti částic vlivem vzniklých aglomerátů.
3. SSP AK a AC vykazovaly velmi špatné tokové vlastnosti, zatímco SSP AJ měl velmi, velmi špatný charakter toku. Zpracování SSP do tabletovin zlepšilo tok prášku z hlediska stlačitelnosti. Formulace AK PL měla přiměřený charakter toku. Suchá granulace zlepšila tokové vlastnosti SSP, ale ne příliš výrazně.
4. Hodnoty energie předlisování ( $E_1$ ) a energie plastické deformace ( $E_2$ ) rostly s rostoucí velikostí částic a snižující se sypnou hustotou. Sprejové sušení tedy zvyšovalo hodnoty  $E_2$ . Všechny tabletoviny se SSP vykazovaly statisticky nevýznamné rozdíly v hodnotách energie elastické deformace ( $E_3$ ). Nejnižších hodnot energií vždy dosahovala tabletovina API + PRO.
5. Plasticita (PI) u přímo lisovatelných tabletovin a tabletovin s granuláty klesala se snižující se velikostí částic. Přímě lisovatelné tabletoviny nabývaly nepatrně vyšších hodnot PI než tabletoviny s granuláty. Nejmenší hodnotu PI měla tabletovina AJ TGR.
8. Tablety se SSP připravené přímým lisováním a tablety AK TGR převyšovaly hranici optimální pevnosti 1,12 MPa. Tablety AC TGR, AJ TGR a API + PRO

vyhovovaly rozmezí optimální pevnosti. Pevnost tablet v tahu rostla s rostoucí velikostí částic SSP a snižující se sypanou hustotou.

9. Hodnoty oděru korelovaly s hodnotami pevnosti tablet v tahu. Tablety AJ TGR a API + PRO nevyhovovaly lékopisnému požadavku na oděr.
10. Stanovení doby smáčení bylo provedeno pouze s tabletami s granuláty a s tabletami API + PRO. Rychlost doby smáčení klesala v řadě: AK TGR > AJ TGR > AC TGR > API + PRO.
11. Čím byly částice SSP menší, tím byla doba rozpadu kratší. Lékopisný limit doby rozpadu pro ODT nesplňovaly tablety připravené přímým lisováním. Tablety s granuláty a z formulace API + PRO tento limit 3 minut splnily.
12. Jako nejvhodnější tabletoviny pro přípravu ODT se jevíly z hlediska testovaných parametrů tablet tabletoviny z granulátů AC TGR (SSP AC o  $d_{v50}$  31,80  $\mu\text{m}$ ), případně AK TGR (SSP AK o  $d_{v50}$  45,10  $\mu\text{m}$ ).

## 10 POUŽITÁ LITERATURA

1. KOLEKTIV AUTORŮ. European Pharmacopoeia. 10 th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2019. ISBN 978-92-871-8912-7.
2. KALVAKUNTLA, S., DESHPANDE, M., ATTARI, Z., et. col. Preparation and Characterization of Nanosuspension of Aprepitant by H96 Process. Adv. Pharm. Bull., 2016; 6(1), s. 83-90. [cit. 4.12.2022]. ISSN 2228-5881. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4845550/>
3. SANTOS, D., MAURÍCIO, A., C., ET AL. Spray Drying: An Overview. In: PIGNATELLO, R., Ed., Biomaterials – Physics and Chemistry – New Edition. InTech., 2018; [cit. 28.10.2022]. ISBN 978-1-78923-064-2. Dostupné z: <https://www.intechopen.com/chapters/58222>
4. GHARSALLAOUI, A., ROUDAUT, G., CHAMBIN, O., ET AL. Applications of spray-drying in microencapsulation of food ingredients: An overview. Food Res. Int., 2007; 40(9), s. 1107-1121. ISSN 0963-9969.
5. CAL, K., SOLLOHUB, K. Spray Drying Technique I.: Hardware and Process Parameters. J. Pharm. Sci., 2010; 99(2), s. 575-586. ISSN 0022-3549.
6. BETE: Spray dry manual. Firm. Lit., [cit. 10.09.2022]. Dostupné z: <https://bete.com/wp-content/uploads/2022/01/BETE-Spray-Dry-Manual.pdf>
7. WOO, M. W., MUJUMDAR, A. S., DAUD, W. R. W. ed. Spray Drying Technology, Singapore, 2010. ISBN 978-981-08-6270-1.
8. VRANÍKOVÁ, B., GAJDZIOK, J. Metody používané ve farmaceutické technologii ke zvyšování biologické dostupnosti špatně rozpustných léčiv po perorálním podání. Čes. Slov. Farm., 2015; 64 (5), s. 169-172. ISSN 1805-4439. Dostupné z: [Metody používané ve farmaceutické technologii ke z... | proLékaře.cz \(prolekare.cz\)](https://prolekaře.cz/prolekare.cz)
9. BEE, T., RAHMAN, M. Insolubility solved by spray drying. Manuf. Chem., 2010; [cit. 20.09.2022]. ISSN 0262-4230. Dostupné z: [https://manufacturingchemist.com/news/article\\_page/Insolubility\\_solved\\_by\\_spray\\_drying/46618](https://manufacturingchemist.com/news/article_page/Insolubility_solved_by_spray_drying/46618)
10. CAL, K., SOLLOHUB, K. Spray Drying Technique II.: Current Application in Pharmaceutical Technology. J. Pharm. Sci., 2009. ISSN 0022-3549.

11. SHANMUGAM, S., Granulation techniques and technologies: recent progresses. *BioImpacts*, 2015; 5(1), s. 55-63. ISSN 2228-5652. Dostupné z: [Granulation techniques and technologies: recent progresses – PMC \(nih.gov\)](#)
12. KOLEKTIV AUTORŮ. Český lékopis 2017, Praha: Grada publishing a.s., 1. díl, 2017; s. 392. ISBN 978-80-271-0500-7.
13. KLEINEBUDDE, P., Roll compaction/dry granulation: pharmaceutical applications. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2004; 58(2), s. 317-326. ISSN 0939-6411. Dostupné z: [Roll compaction/dry granulation: pharmaceutical applications - ScienceDirect](#)
14. ANONYMOUS. Manufacture of Tablets by Dry granulation method. *Pharmapproach*, 2021. [cit. 9.01.2023]. Dostupné z: [Manufacture of Tablets by Dry granulation method - Pharmapproach.com](#)
15. HIRANI, J. J., ET AL. Orally Disintegrating Tablets: A Review. *Trop. J. Pharm. Res.*, 2009; 8(2), s. 161–172. ISSN 1596–5996.
16. GHOURICHAY, M. P., KIAIE, S. H., NOKHODOCHI, A. ET AL. Formulation and Quality Control of Orally Disintegrating Tablets (ODTs): Recent Advances and Perspectives. *Biomed Res. Int.*, 2021; s. 1–12. ISSN 2314-6133. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8719989/>
17. NAGAR, P., SINGH, K., CHAUHAN, I., ET AL. Orally disintegrating tablets: formulation, preparation techniques and evaluation. *JAPS*, 2011; 1(4), 35–45. ISSN 2231–3354.
18. MANIVANNAN, R. Oral disintegrating tablets: A future compactation. *IJPRD*, 2009; 1(10). ISSN 0974–9446.
19. SAHA, S., & SHAHIWALA, A. F. Multifunctional coprocessed excipients for improved tableting performance. *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2009; 6(2), s. 197–208. ISSN 1744-7593.
20. FRANC, A., VETCHÝ, D., VODÁČKOVÁ, P., a kol. Co-processed excipients for direct compression of tablets. *Čes. Slov. Farm.*, 2018; 67(5-6), s. 175-181. ISSN 1805-4439. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/en/journals/czech-and-slovak-pharmacy/2018-5-6-1/co-processed-excipients-for-direct-compression-of-tablets-108170>

21. DOKALA, G. K., PALLAVI, C. Direct compression – An overview. IJRPBS, 2013; 4(1), s. 155–158. ISSN 2229-3701.
22. 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.
23. 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.
24. BOLHUIS, G. K., CHOWHAN, Z. T.: Materials for direct compaction In: ALDERBORN, G., NYSTRÖM, CH. eds. Pharmaceutical powder compaction technology. NY, Basel and Hongkong: Marcel Dekker, Inc., 1996; 14, s. 419-500. ISBN 9780585400471.
25. VORA, H., MODI, D., PANDYA, V., ET AL. Oral Dispersible Tablet: A Popular Growing Technology. AJPRD, 2013; 1(6), s. 138–155. ISSN 2320-4850. Dostupné z: [https://www.researchgate.net/publication/263057523\\_Oral\\_Dispersible\\_Tablet\\_A\\_Popular\\_Growing\\_Technology](https://www.researchgate.net/publication/263057523_Oral_Dispersible_Tablet_A_Popular_Growing_Technology)
26. 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. Dostupné z: [https://www.japsonline.com/admin/php/uploads/84\\_pdf.pdf](https://www.japsonline.com/admin/php/uploads/84_pdf.pdf)
27. GAJDZIOK, J. Superrozvolňovadla ve farmaceutické technologii. Čes. Slov. Farm., 2018; 67 (2), s. 59-65. ISSN 1805-4439. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-slovenska-farmacie/2018-2-7/superrozvolnovadla-ve-farmaceuticke-technologie-105357/download?hl=cs>
28. LI J., WU Y. Lubricants in Pharmaceutical Solid Dosage Forms. Lubricants, 2014; 2(1), s. 21-43. ISSN 2075-4442.
29. Merck Milipore: Parateck<sup>®</sup> ODT. Technical information. Firm. Lit. [cit. 14.02.2023]. Dostupné z: [parateck-odt-brochure-ad4688en-mk.pdf](https://www.sigmaaldrich.com/parateck-odt-brochure-ad4688en-mk.pdf) ([sigmaaldrich.com](https://www.sigmaaldrich.com))
30. BASF. Ludiflash<sup>®</sup>. Firm. Lit. 2019. [cit. 05.04.2023]. Dostupné z: [ludiflash technical information.pdf](https://www.basf.com/ludiflash-technical-information.pdf)
31. BISHT, L. K., JACOB, B., CHANDY, V. Ludiflash–A Novel Excipient for Patient Friendly Dosage Form. RRJoP, 2017; 7(2), s. 5–7. ISSN 2230-9861.

32. KATHPALIA, H., JOGI, K. Co-processed excipients – a review. WJPR, 2014; 3(3), s. 3863-3885. ISSN 2277-7105
33. JRS Pharma: Prosolv® ODT G2. Firm. Lit. [cit. 13.11.2022]. Dostupné z: [PROSOLV ODT G2 \(jrspharma.com\)](http://jrspharma.com)
34. 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 1879-0720.
35. TOMÍŠKA, M. Aprepitant. Remedia, 2009; 19, s. 3–8. ISSN 2336-3541. Dostupné z: <http://www.remmedia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2009/1-2009/Aprepitant/e-a7-a8-xf.magarticle.aspx>
36. ANONYMOUS. Aprepitant. Drug Bank. [cit. 15.11.2022]. Dostupné z: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00673>
37. OLVER, I., SHELUKAR, S., THOMPSON, K., C. Nanomedicines in the treatment of emesis during chemotherapy: focus on aprepitant. Int. J. Nanomed., 2007; 2(1), s. 13-18. ISSN 1178-2013 Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2673828/>
38. ANONYMOUS. Aprepitant. ChemBK, [cit. 11. 01. 2023]. Dostupné z: [Aprepitant \(chembk.com\)](http://chembk.com)
39. ANONYMOUS. HPMCP. ChemBK, [cit. 11. 01. 2023]. Dostupné z: [HPMCP \(chembk.com\)](http://chembk.com)
40. POLAKOWSKI, C., SOCHAN, A., BIEGANOWSKI, A., ET AL. Influence of the sand particle shape on particle size distribution measured by laser diffraction method. Int. Agrophys., 2014; 28, s. 195–200. ISSN 2300-8725. Dostupné z: [\(PDF\) Influence of the Sand Particle Shape on Particle Size Distribution Measured by Laser Diffraction Method \(researchgate.net\)](https://www.researchgate.net/publication/266111114)
41. Malvern Panalytical: Aero S. Firm. Lit. Brochure. [cit. 09.09.2022]. Dostupné z: [Aero S Dry Powder Disperser for Malvern Instruments Mastersizer 3000 | Malvern Panalytical](https://www.malvernpanalytical.com/en/Products/Dispersion/AeroS)
42. ČESKÝ LÉKOPIS 2017 - Doplněk 2020. Kapitola 2.9.34 Sypná hustota a setřesná hustota prášků. 2020; Praha: Grada Publishing, a.s., s. 431-433, ISBN 978-80-271-1757-4.



43. AMIDON, G.E., MEYER, P.J., MUDIE, D.M. Particle, Powder, and Compact Characterization. In: *Developing solid oral dosage forms: pharmaceutical theory & practice*. Second edition, 2017; London: Academic Press, s. 271-293. ISBN 0-12-802447-X.
44. SVAČINOVÁ, P., ŘEHULA, M., ONDREJČEK, P. Porovnání dvou metod charakterizujících proces lisování tablet. *Chem. Listy*, 2014; 108, s. 624–629. ISSN 0009-2770.
45. MUŽÍKOVÁ, J., NEPRAŠOVÁ, M. Studium přímo lisovatelných tabletovin a tablet s dvěma typy Carbopol<sup>®</sup> polymeru. *Chem. Listy*. 2014; 108, s. 237-241. ISSN 0009-2770.
46. 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.
47. 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.
48. ČESKÝ LÉKOPIS 2017 - Doplněk 2020. Kapitola 2.9.1 Zkouška rozpadavosti tablet a tobolek. 2020; Praha: Grada Publishing, a.s., s. 370-371. ISBN 978-80-271-1757-4.
49. EKDAHL, A., MUDIE, D., MALEWSKI, D., ET AL. Effect of Spray-Dried Particle Morphology on Mechanical and Flow Properties of Felodipine in PVP VA Amorphous Solid Dispersions. *J. Pharm. Sci.*, 2019; 108(11), s. 3657-3666. ISSN 0022-3549.
50. AI-ZOUBI, N., ODEH, F., PARTHENIADIS, I., ET AL. Spray drying of naproxen and naproxen sodium for improved tableting and dissolution–physicochemical characterization and compression performance. *Pharm. Dev. Technol.*, 2021; 26(2), s. 193-208. ISSN 1083-7450.
51. BELOUSOV, V. A. K voprosu o vybore optimalnykh davlenij pressovanija pri tabletirovanii lekarstvennykh poroškov. *Chim. Farm. Zh.*, 1976; 10(3), s. 105-111.
52. EKMEKCIYAN, N., TUĞLU, T., EL-SALEH, F. Competing for water: A new approach to understand disintegrant performance. *Int. J. Pharm.* 2018; 548, s. 491-499. ISSN 0378-5173.