

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Studium přímo lisovatelných tabletovin a tablet se směsným suchým pojivem obsahujícím laktosu, povidon a krospovidon.

A study of directly compressible tableting materials and tablets with the coprocessed dry binder containing lactose, povidone and crospovidone.

Hradec Králové 2017

Nguyen Thi Thu Ha

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

V Hradci Králové 9.5.2017

Nguyen Thi Thu Ha

„Ráda bych poděkovala paní PharmDr. Jitce Mužikové, Ph.D., za odborné vedení, pomoc a příjemnou spolupráci při vypracování diplomové práce. Dále děkuji paní Lence Svobodové za pomoc a ochotu při zpracování experimentální části.“

OBSAH

1. ABSTRAKT, ABSTRACT	6
2. ZADÁNÍ.....	8
3. ÚVOD.....	9
4. TEORETICKÁ ČÁST.....	10
4.1. Přímé lisování tablet.....	10
4.2. Pomocné látky v přímém lisování.....	13
4.2.1. Suchá pojiva	13
4.2.1.1. Laktóza.....	16
4.2.1.2. Mikrokrystalická celulóza	18
4.2.2. Směsná suchá pojiva	20
4.2.2.1. Směsná suchá pojiva s laktózou	22
4.2.2.1.1. Ludipress®	23
4.3. Mazadla.....	24
4.3.1. Stearan hořčnatý	28
4.3.2. Stearyl fumarát sodný	30
5. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	32
5.1. Použité suroviny.....	32
5.2. Použité přístroje a zařízení	33
5.3. Postup práce	35
5.3.1. Příprava tabletovin.....	35
5.3.2. Hodnocení sypnosti.....	35
5.3.3. Hodnocení sypné a setřesné hustoty	36
5.3.4. Příprava tablet.....	37
5.3.5. Měření destrukční síly a výpočet pevnosti tablet.....	38
5.3.6. Měření doby rozpadu tablet	39

5.3.7.	Statistické zhodnocení výsledků	39
6.	TABULKY A GRAFY	40
6.1.	Vysvětlivky k tabulkám a grafům	40
6.2.	Tabulky	42
6.2.1.	Hodnocení sypné, setřesné hustoty a sypnosti	42
6.2.2.	Energetický profil lisovacího procesu	46
6.2.3.	Pevnost tablet v tahu	48
6.2.4.	Doba rozpadu tablet	56
6.3.	Grafy	60
7.	DISKUZE	67
7.1.	Hodnocení tokových vlastností	67
7.2.	Hodnocení energetického profilu lisovacího procesu	68
7.3.	Hodnocení pevnosti tablet v tahu	69
7.4.	Hodnocení doby rozpadu tablet	70
8.	ZÁVĚR.....	71
9.	LITERATURA	72

1. ABSTRAKT, ABSTRACT

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra:	Farmaceutická technologie
Student:	Nguyen Thi Thu Ha
Školitel:	PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.
Název diplomové práce:	Studium přímo lisovatelných tabletovin a tablet se směsným suchým pojivem obsahujícím laktosu, povidon a krosopovidon.

Práce se zabývá studiem směsného suchého pojiva Ludipress[®], složeného z α -laktózy monohdrátu, polyvinylpyrrolidonu a krosopovidonu. Ludipress[®] byl kombinován s mazadly stearanem hořečnatým a stearyl fumarátem sodným v koncentraci 0,5 % a 1 %, a dále také s mikrokrytalickou celulórou v koncentraci 25 %. Testovány byly tokové vlastnosti, lisovatelnost, pevnost v tahu a rozpadavost tablet. Lisovatelnost byla hodnocena pomocí energetického profilu lisovacího procesu v závislosti na lisovací síle.

Ludipress[®] vykazuje vysoké tření, proto je nezbytné přidání mazadla. Mazadla zlepšila jeho sypnost a lisovatelnost a neoptimálnější byl 0,5 % přídavek stearanu hořečnatého. Vyšší koncentrace mazadel pevnost tablet snížila. Doba rozpadu tablet nerostla s lisovací silou, nejdelší byla s přídavkem 1 % stearyl fumarátu sodného. Přídavek 25 % mikrokrytalické celulózy sypnost tabletoviny zhoršil, zlepšil ale její lisovatelnost. Tablety byly pevnější s kratší dobou rozpadu.

ABSTRACT

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department: Pharmaceutical technology

Student: Nguyen Thi Thu Ha

Consultant: PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.

Title of the Diploma Thesis: A study of directly compressible tableting materials and tablets with the coprocessed dry binder containing lactose, povidone and crospovidone.

Thesis studies the coprocessed dry binder Ludipress[®], which consists of α -lactose monohydrate, polyvinylpyrrolidone and crospovidone. Ludipress[®] was tested in the mixture with lubricants magnesium stearate and sodium stearyl fumarate in 0,5 % and 1 % concentration and with microcrystalline cellulose in 25 % concentration. Test focused on flowability, compressibility, tensile strength and disintegration time of tablets. Compressibility was evaluated by energy profile of compression in function of compression force.

Ludipress[®] shows high friction therefore addition of lubricant is necessary. Lubricants improved powder flowability and compressibility; 0,5 % concentration of magnesium stearate is the most suitable. Higher concentration of lubricants decreased tensile strength of tablets. Disintegration time did not increase with compression force. Tablets with 1 % concentration of sodium stearyl fumarate had the longest time of disintegration. The addition of 25 % concentration of microcrystalline cellulose decreased powder flowability but increased its compressibility. Tablets were stronger with shorter disintegration time.

2. ZADÁNÍ

Cílem práce bylo zhodnotit lisovatelnost látky Ludipress[®] v kombinaci se dvěma mazadly stearanem hořečnatým a stearyl fumarátem sodným v koncentracích 0,5 % a 1 % a dále také ve směsi s mikrokrystalickou celulózą v koncentraci 25 %. Lisovatelnost byla hodnocena pomocí energetického profilu lisovacího procesu v závislosti na lisovací síle. U tablet byla testována pevnost v tahu a doba rozpadu.

3. ÚVOD

Ve farmaceutické výrobě tablet dochází neustále k vývoji nových pomocných látek, které mohou usnadnit a zrychlit celý proces tabletování. Jedním typem těchto průlomových pomocných látek jsou směsná suchá pojiva, která byla navržena pro účely přímého lisování. Tyto pomocné látky se vyrábí tzv. „coprocessingem“ neboli spoluzpracováním a mají výhodu, že obsahují více látek se stejnou funkcí v tabletovině, které se doplňují anebo látky s funkcemi různými, čímž vznikají multifunkční pomocné látky. Použitím multifunkčních pomocných látek odpadá během výroby tablet přímým lisováním několik měsíčních kroků a je zde úspora energetická i časová. Příprava směsných suchých pojiv probíhá především sprejovým sušením, při němž dochází k fyzikální úpravě částic, aniž by došlo ke změně chemické struktury jednotlivých složek. Jedná se o interakci dvou nebo více látek na subčásticové úrovni se zaměřením na poskytnutí souhry funkčního zlepšení, stejně tak i maskování nežádoucích vlastností jednotlivých komponent. Touto přípravou lze tedy modifikovat fyzikální vlastnosti látek, které bychom nezískali pouhým smísením¹⁻⁴.

Jedním ze zástupců směsných suchých pojiv je Ludipress[®], který obsahuje monohydrát laktózy jako plnivo, Kollidon[®] 30 (povidon) jako pojivo a Kollidon[®] CL (krospovidon) jako rozvolňovadlo. Studium tabletovin a tablet s touto látkou se stalo náplní této práce.

4. TEORETICKÁ ČÁST

4.1. PŘÍMÉ LISOVÁNÍ TABLET⁵⁻⁸

Do konce 50. let dvacátého století k výrobě tablet neodmyslitelně patřil proces granulace, který příchodem přímého lisování odpadl. Přímé lisování patří mezi nejpokrokovější technologie ve výrobě tablet. Velký vzestup přímého lisování přišel v 60. letech dvacátého století, kdy na trh přicházejí první suchá pojiva určená k přímému lisování.⁵

Prvním suchým pojivem speciálně navrženým k přímému lisování byla sprejově sušená laktóza. Další látkou byla mikrokrytalická celulóza pod komerčním názvem Avicel®. Představení těchto pomocných látek bylo průlomové, protože se zvýšil zájem o výrobu tablet přímým lisováním.⁶

Metoda se stala oblíbenou, protože poskytuje rychlou, efektivní a komplexní výrobu tablet. Výrobce pouze smísí účinné látky s pomocnými za vzniku lisovací směsi, která se může přímo lisovat bez předešlé úpravy vlhkou či suchou granulací.^{7,8} Porovnání přímého lisování s vlhkou granulací uvádí tabulka č. 1.

Výhody přímého lisování⁵⁻⁸

- **ekonomické úspory** – sníží se náklady na výrobu, protože došlo ke zkrácení celého procesu, sníží se spotřeba energie, je potřeba méně pracovní síly, méně přístrojů a tím i jejich validace, nejsou potřeba velké prostory
- **eliminace styku s vlhkostí a teplem** – eliminace vlhké granulace, tím i následného sušení granulátu umožňuje zpracovávání látek, které jsou termolabilní a citlivé na vlhko; vznikají stabilnější tablety
- **optimalizace rozpadu tablet** – tablety se rozpadají rovnou na jednotlivé primární částice, které přijdou ihned do kontaktu s tekutinou a dochází k rychlejší disoluci než u tablet z granulátu (částice účinných látek a pomocných látek aglomerují, tím se zmenší povrch a zpomalí se disoluce)
- **jednotnost výrobních šarží** – možnost rozdílů v šaržích je menší a zanedbatelná, protože se snížil počet jednotlivých kroků v procesu

- **menší možnost kontaminace** – látky jsou kratší dobu v procesu, tím je i snížena šance na kontaminaci
- **menší požadavky na dokumentaci** – u přímého lisování je méně jednotlivých kroků a je potřeba méně přístrojů a jejich validace, tím se sníží administrativní požadavky

Nevýhody přímého lisování⁵⁻⁸

- **segregace** - jedním z hlavních rizikových faktorů pro segregaci je široká distribuce velikosti částic, účinné látky mají spíše charakter jemných malých částic, které propadnou mezi většími částicemi suchých pojiv, tím není zajištěné rovnoměrné rozložení jednotlivých složek ve směsi a vzniklé tablety se mohou obsahově a hmotnostně lišit; dále segregaci podporuje statický náboj vzniklý při mísení prachů
- **negativní vliv mikronizace** - mikronizací se zvýší biologická dostupnost léčiva a zrychlí se disoluce, ale bohužel se zvýší mezičásticové tření, které zhorší sypnost a lisovatelnost látek; dobré tokové a kompresní vlastnosti látek jsou pro přímé lisování zásadní
- **vysoká cena pomocných látek** – na pomocné látky jsou kladeny vysoké nároky, hlavně na sypné vlastnosti a lisovatelnost, proto se u většiny pomocných látek modifikuje a jsou tedy dražší než pomocné látky pro granulaci; s tím také souvisí vyšší požadavky na jednotnost šarží, která se zajišťuje průběžným testováním pomocných látek během výroby, čímž se zvedají náklady na jejich výrobu
- **omezené množství účinné látky v tabletě** – většina účinných látek nejsou lisovatelné v jejich krystalickém nebo amorfním stavu, proto je nezbytně důležité vybrat suché pojivo s vhodným ředícím potenciálem; suchá pojiva mají různý diluční potenciál určující množství léčivé látky, které je možné s nimi slisovat tak, aby vznikly kvalitní tablety s minimální možnou hmotností
- **nerovnoměrné barvení** – barvení přímo lisovaných tablet je obtížné, klasickým barvením nedosáhneme rovnoměrného zbarvení; problém se dá vyřešit,

tím že se k barvení použije směs mikrokrystalické celulózy s vysoce mikronizovaným rozpustným barvivem

- **citlivost k mazadlům** – výběr mazadla je komplikovanější než u granulačních metod; je nutné najít kompromis mezi lubrikační funkcí mazadla a jeho změkčujícím účinkem; nežádoucí účinky můžeme minimalizovat tím, že doba mísení nepřesáhne rozmezí 2-5 minut, mazadlo přidáváme k lisovací směsi jako poslední

Tab. č. 1: Porovnání přímého lisování s vlhkou granulací ⁵

VLHKÁ GRANULACE		PŘÍMÉ LISOVÁNÍ
pevnější tablety z důvodu špatně lisovatelných látek	LISOVATELNOST	potenciální problém u tablet s vysokým obsahem účinné látky
většinou výborná	SYPNOST	většinou je potřeba přidat kluzné látky, nelze použít mikronizované účinné látky
větší částice s širším distribučním rozsahem	VELIKOST ČÁSTIC	menší částice s užším distribučním rozsahem
Výborné	OBSAHOVÁ STEJNOMĚRNOST	může se objevit segregace při manipulaci s tabletovinou
rychlé i pomalé	MÍSENÍ	pomalé řízené mísení
nízká citlivost k mazadlům	MAZADLA	vyšší citlivost k mazadlům, minimální doba mísení
někdy problematický, pomalejší (problematická disoluce granulí)	ROZPAD a DISOLUCE	rychlý (někdy může být pomalejší, když účinná látka má velké krystalky)
vyšší náklady na vybavení, práci, čas, validaci, energii	CENA	vyšší cena za pomocné látky a jejich kontrolu kvality
granulací se zakryjí vady výchozích látek	FLEXIBILITA FORMULACE	vlastnosti výchozích látek musí být definovány
nižší (problém způsobuje vlhko a teplo při granulaci)	STABILITA	vyšší (disoluce se jen zřídka mění)
může být rychlá	RYCHLOST TABLEOVÁNÍ	musí být pomalá
méně prachu	PRAŠNOST PŘI VÝROBĚ	více prachu
syté nebo pastelové barvy	BARVENÍ	jen pastelové barvy

4.2. POMOCNÉ LÁTKY V PŘÍMÉM LISOVÁNÍ^{1,6,9,10}

Obecně pomocné látky označujeme jako látky, které nejsou účinnými látkami, ale jsou součástí konečné lékové formy. Musí být bezpečné, chemicky a fyzikálně stálé, kompatibilní s ostatními složkami léčivého přípravku. Nesmí mít vlastní farmakoterapeutický účinek, měnit naplánovanou biologickou dostupnost a účinek léčiv. Funkčnost pomocných látek ve výrobě tablet rozhoduje o úspěšném průběhu celého procesu tabletování, proto je nezbytné zajistit jejich dobrou lisovatelnost, sypnost a další vlastnosti.⁹

Pomocné látky v přímém lisování dělíme na tři základní skupiny:¹⁰

- **suchá pojiva a směsná suchá pojiva** – plniva/pojiva, která byla speciálně navržena k účelům přímého lisování
- **rozvolňovadla** - urychlují rozpad tablet při styku s kapalinou, a tím i rozpuštění léčivé látky; některá plniva mají i funkci rozvolňovadla (škrob, mikrokrytalická celulóza); mezi modernější specifická rozvolňovadla řadíme např. Explotab, Ac-Di-Sol, Primojel, Krospovidon
- **mazadla a kluzné látky** - kluzné látky zvyšují sypnost tabletoviny snížením tření mezi částicemi navzájem a o stěnu násypky. Mazadla snižují tření v matici při lisování, snižují teplotu lisované tablety odvodem tepla do matrice, zlepšují vysouvání tablety z matrice a zamezují ulpění tabletoviny na trnech tabletovacích lisů

4.2.1. SUCHÁ POJIVA^{1,5,6,10}

Suchá pojiva jsou speciální pomocné látky navržené pro účely přímého lisování. Zastávají funkci plniv i pojiv. Mají za úkol spojovat jednotlivé částice účinných látek a pomocných látek. V tabletě tvoří největší podíl, proto výběr vhodného suchého pojiva je velmi důležité. Výběr závisí hlavně na povaze účinné látky a podle ní se vybírá suché pojivo.¹⁰

Ideální vlastnosti suchých pojiv jsou: ^{1,6}

- **co nejlepší lisovatelnost** – zásadní vlastnost pro úspěšný průběh lisování; dobrá lisovatelnost zajistí, že tabletovina zůstane spojená v pevný výlisek po uvolnění lisovacího tlaku; testuje se pevností tablet
- **co nejlepší sypanost** – požaduje se homogenní a rychlý tok prášku, který zajišťuje stejnoměrné plnění matrice; špatné sypané vlastnosti způsobí nerovnoměrnost v mísení, nerovnoměrné plnění matic, negativní výsledek zkoušky hmotnostní a obsahové stejnoměrnosti
- **mísitelnost** – dobrá mísitelnost lisovací směsi zabraňuje segregaci
- **nízká citlivost k mazadlům**
- **vysoký ředící potenciál** – neboli diluční potenciál udává množství účinné látky, které je možné lisovat s pomocnou látkou za vzniku tablety s minimální možnou hmotností; ředící potenciál je ovlivněn lisovatelností aktivní látky
- **fyzikální a chemická stabilita** – pomocné látky by měly mít schopnost zachovat si svoje fyzikálně-chemické vlastnosti a účinnost během skladování; zůstat stabilní při změně teploty a vlhkosti
- **inertnost** – nezrychlují fyzikální a chemickou degradaci ostatních složek v tabletě během skladování a lisování; neovlivňují biologickou aktivitu léčiv
- **kompatibilita** – všechny složky v lékové formě by měly být navzájem kompatibilní
- **velikost částic** – podobná velikost částic pomocných látek a účinných látek, zaručí stejnoměrné mísení, které nevede k segregaci
- **neovlivnění rozpadu a disoluce**
- **dobrá dostupnost a cena**
- **stejnorodost šarží** – každá šarže musí mít jednotné fyzikálně-mechanické vlastnosti (konstantní kvalitu)

- **vhodné organoleptické vlastnosti** – bez chuti a zápachu, popřípadě vytvářet příjemný pocit v ústech, hlavně u žvýkacích tablet

Existuje velmi málo pomocných látek, které mají vhodné vlastnosti k přímému lisování bez předešlé modifikace. Zvláště u suchých pojiv jsou kladené vysoké nároky na funkčnost, protože na té závisí úspěšnost celého procesu. Ke zlepšení fyzikálně-mechanických vlastností se využívají různé metody, od screeningu až po krystalové inženýrství.^{5,6}

Metody modifikace vlastností pomocných látek pro přímé lisování: ^{6,11}

1. Mletí a/nebo prosévání ⁶

Většina přímo lisovatelných látek se získává krystalizací, při níž vznikají částice různé velikosti a tvaru. Pomocí sítování získáme frakce se stejnou velikostí částic, tím zajistíme dobré tokové vlastnosti směsi, což je účelem této metody. Tvar a velikost závisí na velikosti ok síta a způsobu mletí, které může předcházet sítování.⁶

2. Granulace a aglomerace ^{6,11}

Granulací a aglomerací kohezivních prachů s malými částicemi a špatným tokem, vznikají vhodné směsi k přímému lisování s lepší sypností. Granulací vznikají sférické částice o velikosti 0,2 - 4 mm. Aglomerace se využívá ke zlepšení fyzikálních vlastností prášku jako je smáčivost, sypnost, sypná hustota a vzhled. Navíc aglomerované částice jsou méně citlivé k mazadlům v porovnání s jejich výchozí citlivostí. Pokud částice nemají vazebné vlastnosti, potom je nutné přidání pojiv.^{6,11}

3. Speciální krystalizace ^{6,11}

Podmínky, za kterých vzniknou látky krystalizací, určují jejich vlastnosti. Klasická krystalizace se řadí mezi separační metody určené k oddělení kapalné a pevné složky z přesyceného roztoku. Ke zlepšení tokových vlastností se využívá kontrolovaná krystalizace.¹¹

Lisovatelnost polymorfních látek je ovlivněna vnitřním uspořádáním molekul. Lisovací síla se nepřenáší rovnoměrně a molekuly klouzají více nebo méně v závislosti na krystalové mřížce. Plastická deformace se objeví v závislosti na dislokacích a klouzání rovin v krystalickém materiálu. Čím více je látka symetrická, tím více

podléhá deformacím v průběhu lisování. Symetrie se zmenšují v následujícím pořadí: kubická, hexagonální, tetragonální, rhombohedralní, orthorhombická, monoklinická a triklinická.⁶

Existují další typy krystalizací zlepšující lisovací vlastnosti látek, např.: vznik polykrystalických agregátů s mozaikovou neuspořádanou vnitřní strukturou; rekrystalizací se vytvoří nepravidelné částice s hladkým povrchem, který snižuje tření.⁶

4. Sprejové sušení⁶

Sprejové sušení probíhá ve třech krocích. Nejdříve se pomocí automatického rozprašovače rozpraší suspenze nebo vodný roztok do sušící komory, ve které dochází k sušení horkým vzduchem. Distribuce částic je kontrolována automatickým rozprašovačem a typem sušící komory. Produktem jsou sférické porézní částice o stejné velikosti s vhodnými tokovými vlastnostmi, které jsou právě dány uniformitou částic. Rychlé chlazení s následnou krystalizací látky během sušení způsobuje vznik porézní pevné látky s nedokonalou krystalickou strukturou obsahující amorfni složku.⁶

5. Předbobtnání⁶

Touto modifikací získáme lisovatelný škrob vhodný pro přímé lisování. Vyrábí se částečnou hydrolyzou kukuřičného škrobu. Volný amylopektin zajistí lepší vazebné vlastnosti, které zajistí lepší pevnost, zatímco amylóza zlepší rozpadavost tablety.⁶

6. Dehydratace⁶

Termální nebo chemickou dehydratací methanolem můžeme zlepšit vazebné vlastnosti výchozích látek a tím se zvýší pevnost konečné pevné lékové formy.⁶

4.2.1.1. LAKTÓZA^{1,5,6,11,12,13}

Laktóza je hlavní komponentou lidského a živočišného mléka. Vyrábí se ze syrovátek nebo kaseinu, vypařováním nebo krystalizací. Pro farmaceutické účely se laktóza dále čistí rekrystalizací. Patří mezi nejpoužívanější suché pojivo k výrobě tablet přímým lisováním. Nachází se v různých polymorfních formách v závislosti na

podmínkách krystalizace. Každá forma má specifické vlastnosti.¹ Chemicky je to disacharid, který se skládá z jedné jednotky galaktózy a glukózy.^{6,12} Existuje ve dvou isomerních formách, jako alfa a beta laktóza. K výrobě tablet se využívá 5 typů laktózy: α -laktóza monohydrát, α -laktóza bezvodá, β -laktóza bezvodá, sprejově sušená laktóza a aglomerovaná laktóza.¹³

α -Laktóza monohydrát^{1,5}

Je jednou ze dvou izomerů laktózy, která se může dále upravit např. sprejovým sušením, granulací a dehydratací. Úpravou vznikne laktóza s rozdílnými lisovacími vlastnostmi. Obsahuje zhruba 5 % w/w vody, což umožňuje kompatibilitu s látkami, které jsou citlivé na vlhkost.¹ Je cenově výhodná, dobře dostupná, bez výrazné chuti a zápachu, chemicky a fyzikálně stabilní. Používá se jako plnivo pro vlhkou granulaci i přímé lisování. Pro účely přímého lisování se k laktóze přidává mikrokrystalická celulóza, která zvýší pevnost tablet a zkracuje dobu rozpadu.⁵ Pevnost výlisku se zvyšuje se zmenšující se velikostí částic α -laktózy monohydrátu. V porovnání s ostatními suchými pojivy vykazuje horší vazebné vlastnosti.¹

Bezvodá α -Laktóza¹

Vyrábí se dehydratací α -laktózy monohydrátu. Je jemnější, křehčí a méně elastická. Dehydratací se výrazně zlepšují její vazebné vlastnosti a z jednotlivých krystalků vznikají aglomeráty částic bezvodé α -laktózy. Nevýhodou je dlouhá doba rozpadu tablet.¹

Bezvodá β -Laktóza^{1,5}

Je tvořena velmi jemnými krystalky aglomerátů.⁵ Má výborné lisovací vlastnosti, a navíc má nízkou citlivost k mazadlům. Obsahuje malé množství vlhkosti a není hydroskopická, proto je ideálním plnivem pro léčiva, která jsou citlivá na vlhkost. Převážně se využívá k přímému lisování.¹

Sprejově sušená laktóza^{5,13}

Vzniká sprejovým sušením suspenze hydratované α -laktózy v nasyceném roztoku laktózy.¹³ Produktem jsou krystalky tvořené z monohydrátu laktózy a kulovitých agregátů, které jsou dohromady spojené amorfni laktózou. Sprejově sušená

laktóza je první suché pojivo, které se využilo pro tvorbu tablet přímým lisováním a do dnes se široce k těmto účelům využívá. Výborné sypné vlastnosti jsou dány sférickým tvarem částic prášku. Dobré vazebné vlastnosti jsou podpořené amorfní částí, které se dosti liší od šarže k šarži. Je málo citlivá na účinek mazadel.⁵

Aglomerovaná laktóza¹

Je to granulovaná forma laktózy s vylepšenými vazebnými vlastnostmi. Nachází se například pod komerčním názvem Tablettosa[®] o třech velikostech částic. Má lepší vazebné vlastnosti než ngranulovaná α -laktóza monohydrát, ale horší než sprejově sušená laktóza. Často se kombinuje s mikrokrystalickou celulózu.¹

4.2.1.2. MIKROKRYSALICKÁ CELULÓZA⁶

Mikrokrystalická celulóza byla uvedena na trh pod komerčním názvem Avicel[®] PH v roce 1964 společností FMC Biopolymer, ve čtyřech variantách s odlišnými vlastnostmi a různou velikostí částic. Mezi základní druhy řadíme Avicel[®] PH-101 a Avicel[®] PH-102. Další značky, které se objevily na farmaceutickém trhu, jsou Comprecel[®], Emcocel[®], Pharmacel[®] a Vivapur[®].⁶

Mikrokrystalická celulóza je čištěná, částečně depolymerizovaná celulóza. Vyrábí se hydrolýzou α -celulózy pomocí minerálních kyselin. Surová celulózová vlákna jsou složená z mikrovláken obsahující parakrystalickou (amorfní) a krystalickou část. Krystalická část je tvořena těsnými svazky lineárně uspořádaných celulózových řetězců. Kontrolovanou hydrolýzou se odstraní amorfní část a získají se agregáty krystalické celulózy, které se čistí filtrací a sprejovým sušením, čímž se získají porézní mikrokrystaly. Kontrolovaná atomizace a podmínky sušení určují velikost částic. Konečný produkt má podobu bílého krystalického prášku bez chuti a zápachu, buď s porézními anebo aglomerovanými částicemi.⁶

Mikrokrystalická celulóza patří mezi jedno z nejpoužívanějších suchých pojiv k přímému lisování, protože má výborné vazebné vlastnosti. Kromě toho zároveň funguje jako rozvolňovadlo a mazadlo. Vyniká vysokým dilučním potenciálem. Dále se využívá jako plnivo do kapslí a k vlhké granulaci.⁶

Avicel PH-101 obsahuje částice tyčkovitého tvaru, zatímco Avicel PH-102 je směsí primárních částic a aglomerátů. Primární částice se skládají z vláken o průměru 10 - 15 nm, která mají dutinu o průměru asi 2 nm. Tyto intrapartikulární póry představují 90 % z celého povrchu. Měření porozity bylo zjištěno, že poloměr póru se logaritmicky snižuje, se zvyšující se lisovací silou. Teoreticky při tlaku 300 MPa by měla být porozita nulová, ale už při 20 MPa nedochází ke změnám velikosti pórů, což naznačuje, že vnitřní póry se nebortí.⁶

Výsledky měření specifického povrchu mikrokrystalické celulózy jsou rozporuplné. Byly srovnány výsledky několika metod měření, které se lišily. Metodou dusíkové adsorpce se naměřilo, že povrch Avicelu PH-101 se pohybuje v rozmezí 1,0-1,5m²/g. Specifický povrch získaný rtuťovou porozimetrií vykazoval hodnotu 1,3m²/g.⁶

Avicel PH-101 při pokojové teplotě a relativní vlhkosti mezi 40 % až 50 %, obsahuje 5 % - 6 % vlhkosti. K absorpci vody dochází stejným mechanismem jako u celulózy a škrobu. Na rozdíl od škrobu, se voda absorbuje pouze na amorfní část mikrokrystalické celulózy.⁶

Její sypaná hustota se pohybuje v rozmezí 0,32 - 0,45 g/cm³. Avicel PH[®]-101 má špatné sypané vlastnosti kvůli tyčkovitému tvaru částic, různé velikosti částic a nízké sypané hustotě. Sypanost Avicelu PH-102 je lepší než u Avicelu PH-101, ale i tak je pouze průměrná. U Avicelu PH-200 se zajistila lepší sypanost vytvořením větších sférických částic. Nevýhodou zvětšení velikosti krystalků je zvýšená citlivost k mazadlům a nižší diluční potenciál.⁶

Mikrokrystalická celulóza během lisování podléhá deformacím v závislosti na použité lisovací síle. Při použití nižších sil převládají mírné elastické deformace, které se vysvětlují přítomností dutých mikrovláken. U lisování pod vyšším tlakem může docházet k trvalým deformacím, které jsou zapříčiněny nesespecifickým plastickým tokem. Plastická deformace vzniká přítomností kluzných rovin, dislokací a malou velikostí jednotlivých mikrokrystalků. Bylo zjištěno, že plasticita mikrokrystalické celulózy se zvyšuje s rostoucí lisovací silou, což je navíc doprovázeno snižující se viskoelasticitou.⁶

Důvodem, proč má mikrokystalická celulóza lepší lisovatelnost, než ostatní suchá pojiva je ten, že má velmi silné vazebné schopnosti, které jsou dané vodíkovými vazbami vznikajícími během lisování mezi sousedními přilehlými celulóзовými jednotkami.⁶

Efektem plasticity celulózy je vysoká citlivost na mazadla, ale díky její velmi dobré lisovatelnosti i bez mazadla, dochází k měknutí tablet jen při dlouhém mísení. Použitím hydrogenovaných rostlinných olejů nebo stearyl fumarátu sodného se změkčující efekt zmenší.⁶

Jak už bylo zmiňováno, mikrokystalická celulóza má navíc lubrikační i desintegrační vlastnosti. Lubrikační vlastnosti jsou přičítány nízkému koeficientu tření a nízkému zbytkovému tlaku vylisku působící na stěny matrice jako efekt stresové relaxace způsobené elasticitou nebo viskoelastickou relaxací. Rozpadavost tablet z mikrokystalické celulózy je dána penetrací vody přes póry do matrix hydrofilních tablet a následným rozrušením vodíkových vazeb uvnitř tablety.⁶

Tablety obsahující mikrokystalickou celulózu jako suché pojivo mají tendenci časem měknout a při skladování ve vlhkém prostředí nabývat svůj objem. Absorbovaná vlhkost způsobí rozpad vodíkových vazeb a tím se sníží stabilita tablet. Avicel PH-101 se nepoužívá jako samostatné suché pojivo kvůli nízké sypané hustotě a špatné sypanosti. Spíše se kombinuje s levnými plnivy s dobrou sypaností jako je α -laktóza monohydrát nebo hydrogen fosforečnan vápenatý.⁶

4.2.2. SMĚSNÁ SUCHÁ POJIVA^{1,11,13,14}

V posledních letech vzrostl počet směsných suchých pojiv na trhu, protože mají benefity, které individuální suchá pojiva nemají. Někdy se označují jako multifunkční látky, kvůli jejich celkově výborným tabletovacím vlastnostem. Přípravují se tzv. „co-processingem“.¹³

„Co-processing“ neboli spoluzpracování patří mezi jednu z nepoužívanějších metod ve výrobě směsných suchých pojiv k přímému lisování.¹⁴ Podstatou procesu je vybrat vhodnou kombinaci dvou a více látek interagující na subpartikulární úrovni, za účelem vzniku směsi, která kombinuje výhody jednotlivých látek a maskuje jejich

nedostatky.¹ Součástí je většinou jedno křehké pojivo, jako je α -laktóza monohydrát a plastické pojivo, které je upevněné mezi nebo na křehkém materiálu.¹³ Klasickým fyzikálním mísením by nebyl získán produkt s takovými vlastnostmi. Vzniklé lisovací směsi nemusí podstupovat přísné testy bezpečnosti, které se provádějí u nově objevených chemických struktur. Cílem „co-processingu“ je získat produkt, který má optimální poměr mezi cenou a funkcí.¹¹ Výhodou „co-processingu“ je, že dochází pouze k fyzikální modifikaci látek bez změny v chemické struktuře a homogenita je zajištěna tím, že se pomocné látky do směsi vkládají ve formě malých granulí.¹

Výhody směsných suchých poživ⁴

- nižší počet pomocných látek přidávaných do tablet
- směsná suchá pojiva mají multifunkční vlastnosti
- lepší lisovatelnost a sypnost
- vyšší diluční potenciál
- menší hmotnostní rozdíly během přímého lisování
- menší citlivost na mazadla
- nízký stupeň hygroskopicity
- rychlejší rozpad tablet
- lepší organoleptické vlastnosti
- není změna v chemické struktuře
- snížení segregace - adheze aktivních látek k porézním částicím
- homogenní distribuce částic
- zkrácení procesu výroby - snížení počtu mísících kroků

Nevýhody směsných suchých pojiv¹⁴

- nemají vlastní monografii v lékopise
- mají fixní složení - nemusí být při vývoji nové formulace pro danou účinnou látku daná kombinace látek ve směsných suchých pojivech optimální.
- většinou jeden výrobce na trhu

4.2.2.1. SMĚSNÁ SUCHÁ POJIVA S LAKTÓZOU^{1,13,15,16}

Mezi směsná suchá pojiva s laktózou patří např. MicroceLac[®] 100, StarLac[®], Cellactose[®], Pharmatose[®] DCL-40, Ludipress[®].

MicroceLac[®] 100¹³

Je vyráběn sprejovým sušením směsi, obsahující 75 % α -laktózy monohydrátu a 25 % MCC. MicroceLac[®] 100 má dobrou sypnost, díky kratším mikrokystalickým celulóзовým vláknům, které zajišťují sférický tvar částic, snižují segregaci a má dobré vazebné vlastnosti.¹³

StarLac[®]¹³

StarLac[®] je směsné suché pojivo, které se vyrábí sprejovým sušením směsi složené z 85 % α -laktózy monohydrátu a 15 % kukuřičného škrobu. Prášek obsahuje krystalky laktózy a zrnka škrobu v amorfní laktóze. Při lisování škrob vytváří síť, zatímco částice laktózy vykazují fragmentaci. Oproti sprejově sušené laktóze má vyšší plastickou deformovatelnost. I když lisovatelnost Starlacu[®] je horší než u fyzikální směsi jeho složek, tak je považován za lepší, pokud jde o sypnost, dobu rozpadu a disoluci tablet.¹³

Cellactose[®]¹

Cellactosa[®] je produkt s dobrými lisovacími a sypnými vlastnostmi, obsahující 75 % α -laktózy monohydrátu a 25 % práškové celulózy. Výborná lisovatelnost je přičítána synergetickému působení fragmentace laktózy a plastické deformaci celulózy. Laktóza pokrývá vlákna celulózy, proto je absorpce vlhka menší než u

samotné celulózy. Tablety z Cellactosy jsou pevnější se sníženým oděrem a kratší dobou rozpadu než fyzikálně mísená směs laktózy a celulózy.¹

Pharmatose® DCL-40¹

Obsahuje 95 % β -laktózy a 5 % bezvodého laktitolu. Vyhovující velikost částic sférického tvaru zajišťuje dobrou sypnost. Má lepší vazebné vlastnosti než samotná laktóza, tím i lepší diluční potenciál. I při vysoké vlhkosti skladování absorbuje malé množství vody.¹

4.2.2.1.1. Ludipress®^{1,15,16}

Ludipress je směsné suché pojivo s laktózou, které bylo vyvinuto k přímému lisování, ale ukázalo se, že je také vhodným plnivem do tvrdých želatinových kapslí. Je to bílý prášek s částicemi kulovitěho tvaru, bez chuti a zápachu.^{15,16} Považuje se za unikátní systém tři v jednom, kde dochází ke kombinaci silných stránek tří pomocných látek. Obsahuje 93,4 % monohydrátu α -laktózy, která je potažená 3,2 % polyvinylpyrrolidonem (Kollidon30) a 3,4 % krospovidonem (Kollidon CL). Laktóza zde slouží jako plnivo, polyvinylpyrrolidon je pojivo a krospovidon rozvolňovadlo.^{1,16} Dohromady vytváří dokonalou směs, která má výborné sypné vlastnosti s nízkou hygroskopicitou a výjimečnými vazebnými vlastnostmi, což umožňuje rychlé vytvoření homogenní směsi s aktivní látkou k vytvoření tablet o vysoké kvalitě přímým lisováním. Je vhodný pro lisování tablet s malým obsahem účinné látky. Umožňuje rychlou a jednoduchou výrobu tablet, které se rychle rozpadají, mají ideální pevnost a nízký oděr.¹⁶ Pevnost tablet nezávisí na lisovací síle, proto můžeme lisovat tablety při nižších tlacích. Tablety vyrobené z Ludipressu se rozpadají rychle, ale déle než tablety obsahující samotnou α -laktózu monohydrát.¹ Použitelnost produktu při dodržení skladovacích podmínek je minimálně dva roky. Zkracuje dobu vynaloženou na vývoj nových tablet, protože všechny komponenty vyhovují lékopisným monografiím, takže je zaručená kvalita produktu.¹⁶

Ludipress® LCE¹³

Ludipress® LCE obsahuje 96,5 % α -laktózy monohydrátu a 3,5 % povidonu (Kollidon® 30), na rozdíl od Ludipress® jeho součástí není rozvolňovadlo (Kollidon

CL). Je kompletně rozpustný ve vodě a je vhodný pro výrobu pastilek, žvýkacích a šumivých tablet.¹³

4.3. MAZADLA¹⁷⁻²⁰

Mazadla jsou pomocné látky, které hrají důležitou roli při výrobě tablet. Snižují tření mezi tabletou a stěnami matrice při vysouvání tablety, zabráňují lepení látky na vnitřní plochu matrice a povrch lisovacího trnu, a tím se sníží opotřebení matrice a trnu. Dále snižují tření mezi částicemi účinné látky a pomocných látek, čímž se zlepší sytnost celé lisovací směsi. Špatná sytnost může způsobit nedostatečné promísení látek a nevznikne homogenní směs, což může ovlivnit kvalitu konečného produktu.¹⁹ Dávají se do tablet a kapslí obvykle ve velmi malém množství (obvykle v 0,25 %-5 % w/w), které ale stačí k tomu, aby se zajistil hladký průběh lisovacího procesu.

Mazadla by měla být netoxická, chemicky inertní, stabilní, dále by neměla ovlivňovat průběh výroby tablet a nezpůsobovat změny finálního produktu.¹⁷

Mechanismus působení^{18,19}

Mazadla v pevném stavu mohou působit dvěma mechanismy:

1. Stykový (mezní) mechanismus

Mazadlo tvoří vrstvy/filmy mezi povrchy nebo na rozhraní, a tím eliminuje nerovnosti částic v tabletovině. Tímto mechanismem působí mazadla s dlouhým uhlíkatým řetězcem s aktivními koncovými skupinami (-COOH, -NH₂, -OH, Mg²⁺), jako je kyselina stearová a její soli kovů. Polární část se dlouhým řetězcem snadno adsorbují na povrch kovů nebo povrch jiných částic, kde tvoří jednu nebo více vrstev, které zabrání dalšímu kontaktu částic s povrchem matrice nebo trnu, např. stearan hořečnatý.^{18,19}

2. Hydrodynamický mechanismus¹⁸

Principem je rozdělení dvou pohybujících se vrstev souvislou vrstvou fluidního mazadla.¹⁸

Výběr vhodného mazadla ¹⁹

Mazadlo vybíráme na základě požadavků na tabletu či lisovací směs, do kterých řadíme: dobu rozpadu, rozpustnost tablety, kompatibilitu mazadla s ostatními látkami ve směsi, typ tablety, fyzikálně-chemické vlastnosti, cenu, stabilitu atd. Nejpoužívanějším mazadlem je stearan hořečnatý a kyselina stearová. Estery mastných kyselin, anorganické látky, polymery se používají, pokud nelze použít předešlé zmíněné.¹⁹

Rozdělení mazadel ^{17,19}

Mazadla se rozdělují podle jejich rozpustnosti ve vodě tj. na ve vodě rozpustná a ve vodě nerozpustná.

Hydrofobní mazadla ¹⁷

V dnešní době se převážně využívají mazadla z této skupiny. Mají relativně dobrou účinnost při malé koncentraci. Navíc většina z nich má kluzné a anti-adherentní vlastnosti. Jejich účinnost závisí na hodnotě specifického povrchu, velikosti částic, době a způsobu mísení.¹⁷

Příklady hydrofobních mazadel:

- estery mastných kyselin - glyceryl monostearát, glyceryl tribehenát, glyceryl dibehenát
- estery cukrů - sorbitan monostearát,
- stearan hořečnatý, sodný a vápenatý
- kyselina stearová
- stearylfumarát sodný
- talek
- hydrogenované rostlinné oleje - Sterotex[®], Lubritab, Cutina
- parafín

Hydrofilní mazadla ¹⁷

Používají se pouze tehdy, když je žádoucí rychlý rozpad tablet, např. u šumivých tablet. Tablety vykazují vyšší rozpustnost ve vodě než s obsahem hydrofobního mazadla. Hydrofilní mazadla jako je např. laurylsíran hořečnatý mají menší účinnost, proto je vhodné je nakombinovat s malým množstvím stearanu hořečnatého.¹⁷

Příklady hydrofilních mazadel:

- kyselina boritá
- benzoát sodný
- oleát sodný
- acetát sodný
- laurylsíran sodný
- laurylsíran hořečnatý

Vliv mazadel na vlastnosti přímo lisovaných tablet ¹⁹⁻²¹

Přítomnost mazadel v tabletovině je nezbytná, ale výrazně ovlivňuje vlastnosti tablet. Typ mazadla, koncentrace, mechanismus účinku, doma mísení, to vše může mít vliv na vlastnosti tablety, především z hlediska jejich pevnosti.¹⁹

Mísení a koncentrace ²¹

V potaz se musí brát koncentrace mazadla a doba mísení, která má vliv na výrobu tablet a na fyzikálně-chemické vlastnosti tablet. Krátká doba mísení a nízká koncentrace může způsobit lepení látky na trny a stěnu matrice. Naopak velké množství mazadla a dlouhá doba mísení sníží pevnost tablety, zhorší lisovací vlastnosti směsi, prodlouží dobu rozpadu a sníží množství uvolněné účinné látky. Doba mísení by měla trvat asi 0,5 - 5 minut a mazadlo se přidává až nakonec.²¹

Mazadla s velkým povrchem jsou více citlivá na dobu mísení než ty s menší plochou, proto by mísení mělo trvat, co nejkratší dobu.²⁰

Nedostatečné množství přidaného mazadla může vést k poškození a opotřebení částí tabletovacího lisu, k získání poškozených, zlomených či popraskaných tablet nebo může dojít i k rozdrčení tablety při vysouvání.²⁰

Citlivost k mazadlům²¹

Míra citlivosti k mazadlům se kvantitativně vyjadřuje hodnotou LSR (Lubricant Sensitivity Ratio). Čím více se hodnota blíží k hodnotě 1, tím je také citlivost větší. Je vyjádřena jako poměr mezi rozdílem pevnosti tablety bez mazadla a s mazadlem ku pevnosti tablety bez mazadla. (1)²²

$$\text{LSR} = \frac{\text{HULT} - \text{HLT}}{\text{HULT}} \quad (1)$$

HULT- pevnost bez mazadla

HLT - pevnost s mazadlem

Vliv na pevnost²⁰

Přítomnost mazadla snižuje pevnost tablet vytvořením souvislé vrstvy na povrchu částic, tím že narušuje jejich vazby a tableta měkne. Tomuto efektu nejvíce podléhají plasticky deformovatelné látky. V menší míře se objevuje u látek, u nichž během lisování vznikají nové hladké plochy bez mazadla, kde mohou vznikat nové vazby mezi částicemi. To se týká látek, u kterých v procesu lisování dochází k fragmentaci, anebo tablet vzniklé vlhkou granulací.²⁰

Vliv na dobu rozpadu²⁰

Hydrofobní mazadla prodlužují dobu rozpadu tablet. Je to zapříčiněno tím, že mazadlo vytvoří hydrofobní film kolem částic substrátu, který je těžko narušitelný, a tím se prodlouží doba rozpadu.²⁰

4.3.1. STEARAN HOŘEČNATÝ²³

Charakteristické vlastnosti:

Empirický vzorec: $C_{36}H_{70}MgO_4$

Struktura: $[CH_3(CH_2)_{16}COO]_2Mg$

Molekulová hmotnost: 591,34

Hustota sypaná: 0,159 g/cm³

Hustota setřená: 0,286 g/cm³

Hustota: 1,092 g/cm³

Bod vzplanutí: 250 °C

Bod tání: 117 - 150 °C (komerčně vyráběné)

126 - 130 °C (vysoce čistý stearan hořečnatý)

Rozpustnost: -prakticky nerozpustný v ethanolu, etheru, vodě

- málo rozpustný v horkém benzenu a ethanolu

Specifický povrch: 1,6-14,8 m²/g

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

Stearan hořečnatý je jemný, bílý, precipitovaný nebo mletý prášek o malé sypané hustotě se slabým zápachem po kyselině stearové a s charakteristickou chutí. Je na dotek mastný a přilnavý, netoxický, nekarcinogenní, nedráždí kůži, ale ve větším množství může dráždit sliznici nebo mít projímavý účinek. Jeho prach dráždí oči, horní cesty dýchací, což způsobuje kašel, proto při práci se stearanem hořečnatým se doporučuje používat ochranné pomůcky, jako jsou rukavice, brýle a rouška.²³

Je relativně stabilní a doporučuje se uchovávat v dobře uzavřené nádobě, v chladu a suchu.²³

Získává se reakcí vodného roztoku chloridu hořečnatého a stearanu sodného nebo reakcí oxidu hořečnatého s hydroxidem za zvýšené teploty. Další možnost výroby je reakcí oxidu uhličitého s kyselinou stearovou také za zvýšené teploty.²³

Často se využívá při výrobě kosmetiky, potravin a ve farmaceutickém průmyslu patří mezi nejpoužívanější mazadlo k výrobě kapslí a tablet v koncentraci 0,25 %-5 % w/w. Dále se přidává do bariérových krémů.²³

Stearan hořečnatý je hydrofobní, může zpomalit uvolňování léčivé látky z tablet, proto je vhodné ho použít v co nejnižší možné koncentraci. Rozpad je nejen závislý na množství stearanu hořečnatém, ale také na době mísení. Dlouhé mísení může prodloužit dobu rozpadu a disoluci, snížit pevnost a zvýšit oděr tablet. Z těchto důvodů musí být proces mísení pečlivě řízen.²³

Stearan hořečnatý existuje jako bezvodý, trihydrát a dihydrát, a v amorfní formě. Hydratované formy jsou stále ve vlhkém prostředí na rozdíl od bezvodého. Při relativní vlhkosti nad 50 % se bezvodý stearan hořečnatý přemění na trihydrát.²³

Fyzikální vlastnosti stearanu hořečnatého se mohou lišit v šaržích, protože závisejí na průběhu výroby, proto komerční výrobky od různých výrobců nemusí být stejné. Parametry jako specifický povrch, velikost částic, krystalická struktura, obsah vody a poměr mastných kyselin, ovlivňují funkčnost mazadel. Největší rozdíly jsou v hodnotách specifického povrchu, který výrobce musí uvádět na etiketu. Vzhledem k tomu, že mazací vlastnosti stearanu hořečnatého souvisí s jeho schopností potahovat ostatní částice během mísení, proto tuto vlastnost považujeme za zásadní. Čím větší má specifický povrch, tím je účinnější.^{17,23}

4.3.2. STEARYLFUMARÁT SODNÝ²⁴

Charakteristické vlastnosti:

Empirický vzorec: $C_{22}H_{39}NaO_4$

Molekulová hmotnost: 390,5

Acidita/bazicitu: pH 8,3 platí pro 5 % w/v roztok při 90 %

Hustota: 1,107 g/cm³

Sypná hustota: 0,2 - 0,35 g/cm³

Setřesná hustota: 0,3 - 0,5 g/cm³

Bod tání: 224 - 245 °C

Rozpustnost: - prakticky nerozpustní v acetonu, chloroformu, ethanolu

- částečně rozpustný v methanolu

- rozpustný ve vodě v poměru 1:20000 při 25 °C, 1:10 při 80 °C, 1:5 při 90 °C

Specifický povrch: 1,2- 2,0 m²/g

Inkompatibility: chlorhexidinacetát

Stearylumarát sodný je jemný bílý prášek s částicemi kulovitého tvaru. Používá se jako mazadlo při výrobě tablet a kapslí, nejčastěji v koncentracích 0,5 - 2,0 % w/w. K výrobě perorálních lékových forem se využívá hlavně z důvodu jeho netoxicity a nedráždivosti. Využívá se nejen ve farmaceutickém průmyslu, ale také v potravinářském jako stabilizátor např. v pečivu. Jeho stabilita při pokojové teplotě je zhruba tři roky, pokud se uchovává v nádobě z jantarového skla s polyethylenovým šroubovacím uzávěrem. Větší objemy můžeme uchovávat v dobře uzavřené nádobě, v chladu a suchu. Vykazuje inkompatibilitu s chlorhexidinacetátem.²⁴

Získává se reakcí stearylalkoholu s maleinanhydridem, následný produkt této reakce je izomerizován a je vytvořena sůl stearylumarát sodný.²⁴

V metabolických studiích na zvířatech se prokázalo, že se absorbuje 80 % stearylumarátu sodného a 35 % se rychle metabolizuje. Ta část, která se absorbuje je hydrolyzovaná na kyselinu stearovou a stearylalkohol, z kterého následnou oxidací také vznikne kyselina stearová. Tyto produkty metabolismu jsou běžně obsaženy v různých potravinách, zatímco kyselina fumarová je běžnou složkou lidských tkání.²⁴

5. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

5.1. POUŽITÉ SUROVINY

- **Ludipress[®] (BASF USA)**

č. šarže: 03931936WO

-směsné suché pojivo obsahující monohydrát laktózy, povidon a krospovidon

- **Stearan hořečnatý (Acros Organics, USA)**

č. šarže: A 011241701

- **Lubripharm[®] SSF (SPI Pharma, Francie)**

č. šarže: 07F119

- stearylfumarát sodný

- **Comprecel[®] 102 (MingTai Chemical Co Ltd, Taiwan)**

č. šarže: 9292676

- mikrokrytalická celulóza

5.2. POUŽITÉ PŘÍSTROJE A ZAŘÍZENÍ

- **Analytické váhy AND HR-120**

Výrobce: A&D Company, Limited, Japonsko

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

- **Digitální váhy KERN 440 - 33N**

Výrobce: GOTTL KERN & SOHN GmbH, SRN

Laboratorní předvážky s váživostí do 200 g s přesností na 0,01g a s průměrem misky 105 mm.

- **Mísící krychle KB 15S**

Výrobce: Erweka GmbH, SRN

Mísící krychle je vyrobena z nerezové oceli, která je umístěná na pohonné jednotce Erweka AR 401. Její objem činní 3,5 l a rychlost otáček lze nastavit.

- **Přístroj na hodnocení sypnosti ERWEKA GTB**

Výrobce: Erweka GmbH, SRN

Přístroj se skládá z násypky, která je vhodným zařízením udržována ve svislé poloze. Součástí přístroje jsou také váhy, které jsou umístěné pod násypkou. Měří rychlost výtoku z násypky a sypný úhel.

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

Výrobce: Erweka GmbH, SRN

Součástí přístroje je testovací 100 ml odměrný válec, který se upevňuje k zařízení, jež umožňuje jeho vertikální pohyb. Výšku a frekvenci zdvihu lze nastavit.

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

Výrobce: Zwick GmbH & Co, SRN

Materiálový testovací stroj může vyvíjet sílu v tlaku i v tahu 50kN. K lisování tablet se používá dvouplášťová ocelová matrice, jejíž součástí je horní a dolní lisovací trn.

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

Výrobce: Fy Erweka, SRN

Přístroj se skládá z vodní lázně, závěsného košíčku složeného z šesti rovnoměrně rozmístěných trubic v kruhu, které jsou uzavřené mřížkou z nerezového drátku a zařízení umožňující vertikální pohyb košíčku.

- **Schleunigerův přístroj pro měření pevnosti a rozměrů tablet Tablet Tester M8**

Výrobce: K. Schleuniger® Pharmaton, Švýcarsko

Hlavní součástí přístroje jsou dvě kovové čelisti postavené proti sobě, z nichž jedna se během měření pohybuje směrem k druhé. Přístroj je kalibrován s přesností na 1 N.

5.3. POSTUP PRÁCE

5.3.1. PŘÍPRAVA TABLETOVIN

Celkem bylo připraveno 8 tabletovin následujícího složení:

- Ludipress[®] + 0,5 % stearanu hořečnatého
- Ludipress[®] + 1 % stearanu hořečnatého
- Ludipress[®] + 0,5 % stearylfumarátu sodného
- Ludipress[®] + 1 % stearylfumarátu sodného
- Ludipress[®] + 25 % Comprcel[®] + 0,5 % stearanu hořečnatého
- Ludipress[®] + 25 % Comprcel[®] + 1 % stearanu hořečnatého
- Ludipress[®] + 25 % Comprcel[®] + 0,5 % stearylfumarátu sodného
- Ludipress[®] + 25 % Comprcel[®] + 1 % stearylfumarátu sodného

Tabletoviny se směsným suchým pojivem Ludipress[®] a mazadlem byly připraveny mísením v mísící krychli po dobu 2,5 minuty. Tabletoviny s mikrokystalickou celulórou byly připraveny následujícím postupem: Ludipress[®] s mikrokystalickou celulórou byly míseny v mísící krychli 5 minut, poté bylo ke směsi přidáno příslušné mazadlo v odpovídajícím množství a tabletovina byla mísená další 2,5 minuty. Celkem bylo připraveno vždy 50 g tabletovin. Rychlost mísení byla 17 ot. / min.

5.3.2. HODNOCENÍ SYPNOSTI

Měření sypnosti tabletovin se realizovalo ihned po jejich přípravě. K hodnocení se použila základní metoda pro měření rychlosti vytékání otvorem, dle metody uvedené v kapitole 2.9.36, ČL 2009.²⁵ Měření probíhalo na přístroji na měření sypnosti ERWEKA GTB dvěma způsoby.

Do suchého zásobníku, což v tomto případě byla násypka o objemu 100 ml s otvorem o velikosti 1 cm, byla volně bez stlačení nasypána zkoušená tabletovina o hmotnosti 40 g. Po otevření dolního otvoru násypky byl měřen čas potřebný k výtoku daného množství prášku z násypky otvorem do sběrné misky. Měření se u každé směsi opakovalo pětkrát a získané časy byly zprůměrovány.

Při druhém způsobu měření byla stanovena hmotnost tabletoviny, která vytekla z násypky za 3 sekundy. Do násypky o objemu 100 ml s otvorem 1 cm, byl volně nasypán zkoušený prášek o hmotnosti 40 g, který se nechal 3 sekundy sypat do sběrné nádoby za současného určení hmotnosti. Celý postup byl opakován 5krát a navážené hodnoty byly zprůměrovány.

5.3.3. HODNOCENÍ SYPNÉ A SETŘESNÉ HUSTOTY

Ke stanovení sypné a setřesné hustoty, dle kapitoly 2.9.34, ČL 2009, Doplnku 2015²⁶ byl použit přístroj na stanovení sypné a setřesné hustoty ERWEKA SVM 102.

Na začátku byl zvážen vysušený 50 ml odměrný válec, poté byla do válce opatrně bez stlačení volně nasypána zkoušená tabletovina tak, aby hladina prášku dosahovala k ryse stupnice 50 ml a válec s tabletovinou byl zvážen s přesností 0,01 g. Měření bylo opakováno třikrát. Odečtením hmotnosti prázdného odměrného válce od válce s tabletovinou byla získána hmotnost samotného prášku, která byla dosazena do vzorce pro výpočet sypné hustoty v g/cm³. (2)²⁶

$$\rho_{sy} = m / V_0 \quad (2)$$

ρ_{sy} - sypná hustota [g/cm³]

m – hmotnost vzorku [g]

V_0 – zdánlivý sypný objem vzorku [cm³]

Setřesná hustota se stanovila dle návodu v kapitole 2.9.34, ČL 2009, Doplnku 2015²⁶ pomocí přístroje na stanovení sypané a setřesné hustoty ERWEKA SVM 102.

Podstatou metody je získat hodnoty objemu po 1250 mechanických sklepnutích odměrným válcem. Celý proces měření byl opakován třikrát. Změřené hodnoty byly dosazeny do vzorce pro výpočet setřesné hustoty v g/cm³. (3)²⁶

$$\rho_{se} = m / V_f \quad (3)$$

ρ_{se} – setřesná hustota [g/cm³]

m – hmotnost vzorku [g]

V_f – konečný setřesný objem [g/cm³]

5.3.4. PŘÍPRAVA TABLET

Navážka pro každou tabletu byla 0,5 g s přesností na 0,0010 g byla kvantitativně převedena do matrice o průměru 13 mm, ze spodu byl zasunut dolní trn. Matrice s tabletovinou byla mírně sklepaná a volně byl zasunut horní lisovací trn. Takto připravená matrice byla umístěna doprostřed mezi čelisti tabletovacího lisu a před vlastním lisováním byly nastaveny požadované parametry lisování. Rychlost lisování byla 40 mm/min, předzatížení bylo 2 N, rychlost předzatížení 2 mm/s. Tablety byly lisovány při 8kN, 10kN a 12kN, po 16- ti tabletách od každé lisovací síly. Tablety s MCC byly připraveny lisovací silou 8 kN. Po vylisování tablety se začaly čelisti tabletovacího lisu oddalovat, byla vyjmuta matrice, odjištěn dolní trn a přitlačením na horní trn vysunuta vylisovaná tableta. Prázdná matrice byla vyčištěna před dalším lisováním pomocí suché gázy a štětce. Tablety měly cylindrický tvar bez fazet, průměr 13 mm.

Během lisování byl zaznamenán energetický profil lisovacího procesu a ten byl rovnou vyhodnocován pomocí programu test Xpert V9.01. Záznam obsahoval průměry a směrodatné odchylky pro hodnoty E1- energie předlisování, E2 - energie plastické deformace a E3 - energie elastické deformace.²⁷ Z těchto hodnot nám počítačový program rovnou vypočítal Emax - což je celková energie (E1 + E2 + E3),

Elis - energie spotřebovaná materiálem při fázi komprese ($E_2 + E_3$) a plasticitu vyjádřenou v procentech dle vzorce (4)²⁸

$$P_1 = E_2 / (E_2 + E_3) \times 100 \quad (4)$$

5.3.5. MĚŘENÍ DESTRUKČNÍ SÍLY A VÝPOČET PEVNOSTI TABLET V TAHU

K měření destrukční síly byl využit přístroj pro měření pevnosti a rozměrů tablet Tester M8.

Tablety byly podrobeny zkoušce nejdříve 24 h po jejich vylisování. Zkoušená tableta byla nejdříve postavena kolmo mezi čelisti přístroje a po spuštění byla změřena výška tablety. Poté byla umístěna radiálně a po opětovném zapnutí přístroje byl nejdříve změřen průměr tablety a následně byla změřena destrukční síla potřebná k rozdrčení tablety v newtonech. Tableta byla vždy přikládána k nepohybující se čelisti. Po ukončení měření byly odstraněny pomocí štětečku všechny zbytky tablety z čelistí a prostoru mezi nimi, poté se pokračovalo v dalším měření. Měřeno bylo vždy 10 tablet od každé lisovací síly. Z naměřených hodnot byly vypočítány pevnosti tablet v tahu dle vzorce (5)²⁹

$$P = 2F / \pi dh \quad (5)$$

P - pevnost tablet v tahu [MPa]

F - drtící síla [N]

d - průměr tablety [mm]

h - výška tablety [mm]

5.3.6. MĚŘENÍ DOBY ROZPADU TABLET

Na přístroji na stanovení doby rozpadu tablet a tobolek ERWEKA ZT 301 byla měřena doba rozpadu tablet, dle návodu v kapitole 2.9.1, ČL 2009³⁰, nejdříve 24 h po jejich vylisování.

Měření probíhalo vždy se 6 -ti tabletami od každé lisovací síly. Košíček byl zavěšen na kovovou tyč, která zajišťuje jeho vertikální pohyb v kádince se 750 ml čištěné vody vytemperované na teplotu $37\text{ °C} \pm 1\text{ °C}$. Přístroj byl uveden do chodu a byl měřen čas rozpadu každé tablety, což znamenalo, že čas byl zastaven v té chvíli, kdy propadla poslední část tablety drátěnou mřížkou.

5.3.7. STATISTICKÉ ZHODNOCENÍ VÝSLEDKŮ

Výsledné hodnoty z měření toku, pevnosti a rozpadu tablet byly statisticky zpracovány pomocí programu Excel. Energetický profil lisování zpracoval počítačový program test Xpert V 9.01 přímo během lisování. V případě nejednoznačného rozdílu v hodnotách byl použit nepárový t-test na hladině významnosti 0,05.

6. TABULKY A GRAFY

6.1. VYSVĚTLIVKY K TABULKÁM A GRAFŮM

DR [min]	doba rozpadu
DS [40 g/s]	doba sypaní 40 g látky
E1 [J]	energie předlisování
E2 [J]	energie plastické deformace
E3 [J]	energie elastické deformace
Elis [J]	energie lisování, součet E2 a E3
E _{max} [J]	celková energie lisování
F [N]	destrukční síla
h [mm]	výška tablety
L	Lubripharm [®]
LS [kN]	lisovací síla
LUD	Ludipress [®]
M [g /3s]	množství látky odsypané za 3 s
m [g]	hmotnost
MCC	Mikrokrystalická celulóza
Mgst	Stearan hořečnatý
P [MPa]	pevnost tablet v tahu
PI [%]	plasticita
s	směrodatná odchylka pro průměr hodnot
s _{DR} [min]	směrodatná odchylka pro průměr hodnot doby rozpadu tablet
s _{E1} [J]	směrodatná odchylka pro průměr hodnot energie předlisování

s_{E2} [J]	směrodatná odchylka pro průměr hodnot energie plastické
s_{E3} [J]	směrodatná odchylka pro průměr hodnot energie elastické
$s_{E_{lis}}$ [J]	směrodatná odchylka pro průměr hodnot energie lisování
$s_{E_{max}}$ [J]	směrodatná odchylka pro průměr hodnot celkové energie lisovacího procesu
s_p [MPa]	směrodatná odchylka pro průměr hodnot pevnosti tablet v tahu
s_{PI} [%]	směrodatná odchylka pro průměr hodnot plasticity
V_0 [ml]	zdánlivý sypný objem vzorku
V_{se} [cm ³]	setřesný objem
\emptyset	průměr
ρ_{se} [g/cm ³]	setřesná hustota
ρ_{sy} [g/cm ³]	sypná hustota

6.2. TABULKY

6.2.1. HODNOCENÍ SYPNÉ, SETŘESNÉ HUSTOTY A SYPNOSTI

Tab. č. 2 Hodnocení sypné a setřesné hustoty: LUD s mazadly
($V_0 = 50$ ml)

Tabletovina	V_{se} [cm ³]		ρ_{se} [g/cm ³]		ρ_{sy} [g/cm ³]		m [g]	
LUD	1	45,13	1	0,5534	1	0,4994	1	24,97
	2	45,00	2	0,5529	2	0,4976	2	24,88
	3	44,88	3	0,5477	3	0,4916	3	24,58
	∅	45,00	∅	0,5513	∅	0,4962	∅	24,81
	s	0,13	s	0,0032	s	0,0041	s	0,20
LUD + 0,5 % Mgst	1	44,75	1	0,5971	1	0,5344	1	26,72
	2	44,50	2	0,5849	2	0,5206	2	26,03
	3	45,00	3	0,5953	3	0,5358	3	26,79
	∅	44,75	∅	0,5924	∅	0,5303	∅	26,51
	s	0,25	s	0,0066	s	0,0084	s	0,42
LUD + 1 % Mgst	1	44,25	1	0,5939	1	0,5256	1	26,28
	2	44,25	2	0,6036	2	0,5342	2	26,71
	3	44,75	3	0,5975	3	0,5342	3	26,74
	∅	44,42	∅	0,5983	∅	0,5313	∅	26,58
	s	0,23	s	0,0049	s	0,0050	s	0,26
LUD + 0,5 % L	1	45,00	1	0,5976	1	0,5378	1	26,89
	2	44,25	2	0,5964	2	0,5278	2	26,39
	3	44,25	3	0,5916	3	0,5236	3	26,18
	∅	44,50	∅	0,5952	∅	0,5297	∅	26,49
	s	0,43	s	0,0032	s	0,0073	s	0,36
LUD + 1 % L	1	45,25	1	0,5936	1	0,5372	1	26,86
	2	44,25	2	0,5950	2	0,5266	2	26,33
	3	44,75	3	0,5908	3	0,5288	3	26,44
	∅	44,75	∅	0,5931	∅	0,5309	∅	26,54
	s	0,50	s	0,0021	s	0,0056	s	0,28

Tab. č. 3 Hodnocení sypnosti: LUD s mazadly

Tabletovina	DS [40 g/s]		M [g/3s]	
LUD	1	5,6	1	28,5
	2	5,2	2	29,9
	3	5,5	3	30,1
	4	5,0	4	29,6
	5	5,0	5	30,1
	∅	5,3	∅	29,6
	s	0,3	s	0,7
LUD + 0,5 % Mgst	1	4,5	1	31,6
	2	4,5	2	32,8
	3	4,4	3	32,5
	4	4,4	4	32,8
	5	4,3	5	32,7
	∅	4,4	∅	32,5
	s	0,1	s	0,5
LUD + 1 % Mgst	1	4,8	1	29,4
	2	5,1	2	29,3
	3	5,0	3	29,0
	4	4,9	4	28,5
	5	5,0	5	28,5
	∅	5,0	∅	28,9
	s	0,1	s	0,4
LUD + 0,5 % L	1	4,4	1	31,1
	2	4,5	2	31,4
	3	4,5	3	31,5
	4	4,4	4	31,6
	5	4,4	5	31,1
	∅	4,4	∅	31,3
	s	0,1	s	0,2
LUD + 1 % L	1	4,7	1	30,0
	2	4,7	2	31,3
	3	4,6	3	31,2
	4	4,5	4	30,9
	5	4,6	5	30,7
	∅	4,6	∅	30,8
	s	0,1	s	0,5

Tab. č. 4 Hodnocení sypné a setřesné hustoty: LUD + MCC + mazadla
(V₀ = 50ml)

Tabletovina	V_{se} [cm³]		ρ_{se} [g/cm³]		ρ_{sy} [g/cm³]		m [g]	
LUD +25 % MCC + 0,5 % Mgst	1	45,50	1	0,5870	1	0,5342	1	26,71
	2	45,25	2	0,5872	2	0,5314	2	26,57
	3	45,00	3	0,5918	3	0,5326	3	26,63
	∅	45,25	∅	0,5887	∅	0,5327	∅	26,64
	s	0,25	s	0,0027	s	0,0014	s	0,07
LUD +25 % MCC +1 % Mgst	1	45,00	1	0,5916	1	0,5324	1	26,62
	2	44,13	2	0,6098	2	0,5382	2	26,91
	3	43,75	3	0,6089	3	0,5328	3	26,64
	∅	44,29	∅	0,6034	∅	0,5345	∅	26,72
	s	0,64	s	0,0103	s	0,0032	s	0,16
LUD +25 % MCC + 0,5 % L	1	43,63	1	0,5819	1	0,5278	1	25,39
	2	43,63	2	0,5764	2	0,5030	2	25,15
	3	43,50	3	0,5784	3	0,5032	3	25,16
	∅	43,59	∅	0,5789	∅	0,5113	∅	25,23
	s	0,08	s	0,0028	s	0,0143	s	0,14
LUD +25 % MCC +1 %L	1	44,25	1	0,5898	1	0,5220	1	26,10
	2	44,25	2	0,5950	2	0,5266	2	26,33
	3	44,50	3	0,5890	3	0,5242	3	26,21
	∅	44,33	∅	0,5913	∅	0,5243	∅	26,21
	s	0,14	s	0,0033	s	0,0023	s	0,12

Tab. č. 5 Hodnocení sypanosti: LUD + MCC + mazadla

Tabletovina	DS [40g/s]		M [g/3s]	
LUD +25 % MCC +0,5 % Mgst	1	5,2	1	28,7
	2	5,1	2	29,4
	3	5,1	3	28,8
	4	5,1	4	28,4
	5	5,2	5	28,9
	∅	5,1	∅	28,8
	s	0,1	s	0,4
LUD +25 % MCC +1 % Mgst	1	5,3	1	26,5
	2	5,4	2	27,4
	3	5,4	3	26,8
	4	5,5	4	27,1
	5	5,4	5	27,4
	∅	5,4	∅	27,0
	s	0,1	s	0,4
LUD +25 % MCC + 0,5 % L	1	5,0	1	29,0
	2	5,0	2	28,8
	3	5,0	3	28,7
	4	5,0	4	28,5
	5	5,1	5	28,0
	∅	5,0	∅	28,6
	s	0,0	s	0,4
LUD +25 % MCC +1 %L	1	5,2	1	28,7
	2	5,2	2	27,6
	3	5,2	3	28,0
	4	5,1	4	28,3
	5	5,3	5	28,2
	∅	5,2	∅	28,2
	s	0,1	s	0,4

6.2.2. ENERGETICKÝ PROFIL LISOVACÍHO PROCESU

Tab. č. 6 Energetické hodnocení lisovacího procesu:

Hodnoty energií E1, E2, E3

Tabletovina	LS [kN]	E1 [J]		E2 [J]		E3 [J]	
		Ø E1	S _{E1}	Ø E2	S _{E2}	Ø E3	S _{E3}
LUD + 0,5 % Mgst	8KN	10,356	0,198	4,954	0,040	1,225	0,020
	10KN	15,707	0,531	6,047	0,065	1,821	0,011
	12KN	20,281	0,864	7,092	0,079	2,556	0,027
LUD + 1 % Mgst	8KN	10,589	0,271	4,902	0,068	1,234	0,007
	10KN	14,776	0,513	5,891	0,048	1,841	0,011
	12KN	18,986	0,495	6,828	0,037	2,568	0,009
LUD + 0,5 % L	8KN	10,966	0,386	4,914	0,115	1,225	0,015
	10KN	14,805	0,270	5,973	0,067	1,822	0,007
	12KN	18,883	0,583	6,909	0,055	2,546	0,020
LUD + 1 % L	8KN	10,716	0,332	4,912	0,054	1,230	0,012
	10KN	14,943	0,335	5,959	0,042	1,836	0,007
	12KN	17,703	0,203	6,807	0,036	2,555	0,026
LUD+25 %MCC+0,5 %Mgst	8KN	11,092	0,365	5,632	0,041	1,274	0,010
LUD+25 %MCC+1 %Mgst	8KN	10,261	0,221	5,524	0,028	1,282	0,018
LUD+25 %MCC+0,5 %L	8KN	10,293	0,337	5,675	0,033	1,284	0,013
LUD+25 %MCC+1 %L	8KN	10,545	0,302	5,563	0,042	1,273	0,012

Tab. č. 7 Energetické hodnocení lisovacího procesu:

Hodnoty energií E_{max}, E_{lis} a plasticity

Tabletovina	LS [kN]	E _{max} [J]		E _{lis} [J]		PI [%]	
		ØE _{max}	S _{E_{max}}	Ø E _{lis}	S _{E_{lis}}	Ø PI	S _{PI}
LUD + 0,5 % Mgst	8KN	16,54	0,22	6,18	0,05	80,17	0,25
	10KN	23,57	0,58	7,87	0,07	76,86	0,17
	12KN	29,93	0,94	9,65	0,09	73,51	0,21
LUD + 1 % Mgst	8KN	16,72	0,29	6,14	0,07	79,89	0,20
	10KN	22,51	0,54	7,73	0,05	76,18	0,14
	12KN	28,38	0,51	9,40	0,03	72,67	0,15
LUD + 0,5 % L	8KN	17,10	0,48	6,14	0,12	80,04	0,34
	10KN	22,60	0,32	7,79	0,07	76,63	0,21
	12KN	28,34	0,61	9,46	0,06	73,07	0,19
LUD + 1 % L	8KN	16,86	0,35	6,14	0,06	79,98	0,21
	10KN	22,74	0,35	7,80	0,04	76,44	0,16
	12KN	27,06	0,23	9,36	0,05	72,71	0,20
LUD + 25 % MCC+ 0,5 %Mgst	8KN	18,00	0,39	6,91	0,04	81,55	0,16
LUD + 25 % MCC+ 1 %Mgst	8KN	17,07	0,22	6,81	0,03	81,16	0,23
LUD+25 %MCC+0,5 %L	8KN	17,25	0,35	6,96	0,04	81,55	0,14
LUD+25 %MCC+1 %L	8KN	17,38	0,33	6,84	0,04	81,37	0,18

6.2.3. PEVNOST TABLET V TAHU

Tab. č. 8 Pevnost tablet v tahu – LUD + 0,5 % Mgst, LS 8kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
3,33	44	0,6471	ØP= 0,6123 sp= 0,0316
3,36	42	0,6121	
3,37	43	0,6248	
3,31	40	0,5918	
3,33	40	0,5882	
3,32	46	0,6785	
3,33	40	0,5882	
3,33	42	0,6176	
3,33	39	0,5735	
3,34	41	0,6011	

Tab. č. 9 Pevnost tablet v tahu – LUD + 0,5 % Mgst, LS 10kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
3,22	55	0,8365	ØP= 0,8559 sp= 0,0289
3,23	57	0,8642	
3,22	53	0,8060	
3,23	57	0,8642	
3,24	56	0,8464	
3,25	56	0,8438	
3,22	57	0,8669	
3,22	59	0,8973	
3,23	55	0,8339	
3,21	59	0,9001	

Tab. č. 10 Pevnost tablet v tahu – LUD + 0,5 % Mgst, LS 12kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
3,13	70	1,0952	ØP= 1,1079 s_p= 0,0224
3,16	70	1,0848	
3,20	72	1,1018	
3,16	72	1,1158	
3,17	72	1,1123	
3,18	74	1,1396	
3,19	74	1,1360	
3,20	72	1,1018	
3,18	73	1,1242	
3,21	70	1,0679	

Tab. č. 11 Pevnost tablet v tahu – LUD + 1 % Mgst, LS 8kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
3,32	37	0,5458	ØP= 0,5688 s_p= 0,0320
3,33	39	0,5735	
3,35	41	0,5993	
3,33	39	0,5735	
3,34	34	0,4985	
3,35	40	0,5847	
3,34	42	0,6158	
3,38	39	0,5650	
3,39	40	0,5778	
3,36	38	0,5538	

Tab. č. 12 Pevnost tablet v tahu – LUD + 1 % Mgst, LS 10kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
3,26	58	0,8713	ØP= 0,7691 sp= 0,0504
3,25	51	0,7685	
3,22	54	0,8212	
3,22	48	0,7300	
3,22	53	0,8060	
3,22	47	0,7148	
3,26	50	0,7511	
3,25	51	0,7685	
3,22	49	0,7452	
3,22	47	0,7148	

Tab. č. 13 Pevnost tablet v tahu – LUD + 1 % Mgst, LS 12kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
3,19	68	1,0439	ØP= 1,0027 sp= 0,0416
3,22	67	1,0190	
3,21	68	1,0374	
3,18	66	1,0164	
3,15	65	1,0105	
3,20	68	1,0406	
3,17	66	1,0196	
3,17	61	0,9423	
3,18	63	0,9702	
3,17	60	0,9269	

Tab. č. 14 Pevnost tablet v tahu – LUD + 0,5 % L, LS 8kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
3,35	36	0,5263	ØP= 0,5804 sp= 0,0347
3,35	42	0,6140	
3,33	38	0,5588	
3,38	38	0,5506	
3,19	39	0,5987	
3,33	42	0,6176	
3,33	42	0,6176	
3,35	41	0,5993	
3,35	40	0,5847	
3,38	37	0,5361	

Tab. č. 15 Pevnost tablet v tahu – LUD + 0,5 % L, LS 10kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
3,24	53	0,8011	ØP= 0,8153 sp= 0,0425
3,24	58	0,8766	
3,27	55	0,8237	
3,26	56	0,8412	
3,29	58	0,8633	
3,22	54	0,8212	
3,24	54	0,8162	
3,24	48	0,7255	
3,25	53	0,7986	
3,24	52	0,7860	

Tab. č. 16 Pevnost tablet v tahu – LUD + 0,5 % L, LS 12kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
3,16	68	1,0538	ØP= 1,0930 sp= 0,0496
3,13	64	1,0013	
3,12	70	1,0987	
3,12	71	1,1144	
3,12	76	1,1929	
3,17	73	1,1277	
3,14	70	1,0917	
3,15	69	1,0727	
3,17	70	1,0814	
3,13	70	1,0952	

Tab. č. 17 Pevnost tablet v tahu – LUD + 1 % L, LS 8kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
3,33	35	0,5147	ØP= 0,5423 sp= 0,0197
3,33	37	0,5441	
3,31	39	0,5770	
3,31	35	0,5178	
3,35	38	0,5555	
3,30	37	0,5491	
3,32	38	0,5605	
3,35	36	0,5263	
3,32	37	0,5458	
3,31	36	0,5326	

Tab. č. 18 Pevnost tablet v tahu – LUD + 1 % L, LS 10kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
3,27	49	0,7338	ØP= 0,7802 s_p= 0,0316
3,26	52	0,7811	
3,28	54	0,8062	
3,25	53	0,7986	
3,27	54	0,8087	
3,27	54	0,8087	
3,26	54	0,8112	
3,24	51	0,7708	
3,27	49	0,7338	
3,27	50	0,7488	

Tab. č. 19 Pevnost tablet v tahu – LUD + 1 % L, LS 12kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
3,17	71	1,0968	ØP= 1,0537 s_p= 0,0493
3,17	65	1,0041	
3,18	70	1,0780	
3,19	66	1,0132	
3,15	70	1,0882	
3,17	73	1,1277	
3,17	65	1,0041	
3,16	71	1,1003	
3,14	66	1,0293	
3,15	64	0,9950	

Tab. č. 20 Pevnost tablet v tahu – LUD+25%MCC+0,5%Mgst, LS 8kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
3,37	44	0,6394	ØP= 0,6522 s_p= 0,0139
3,40	46	0,6625	
3,41	47	0,6750	
3,39	45	0,6501	
3,38	45	0,6520	
3,41	46	0,6606	
3,39	46	0,6645	
3,39	45	0,6501	
3,42	44	0,6300	
3,38	44	0,6375	

Tab. č. 21 Pevnost tablet v tahu – LUD+25 %MCC+1 %Mgst, LS 8kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
3,36	39	0,5684	ØP= 0,5579 s_p= 0,0147
3,35	40	0,5847	
3,39	39	0,5634	
3,40	39	0,5617	
3,35	37	0,5409	
3,35	39	0,5701	
3,34	38	0,5572	
3,33	37	0,5441	
3,39	38	0,5489	
3,36	37	0,5393	

Tab. č. 22 Pevnost tablet v tahu – LUD+25%MCC+0,5%L, LS 8kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
3,42	43	0,6157	ØP= 0,5964 s_p= 0,0153
3,43	43	0,6139	
3,41	41	0,5888	
3,42	42	0,6014	
3,43	42	0,5996	
3,43	42	0,5996	
3,45	43	0,6104	
3,41	40	0,5744	
3,42	40	0,5728	
3,42	41	0,5871	

Tab. č. 23 Pevnost tablet v tahu – LUD+25 %MCC+1 %L, LS 8kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
3,40	39	0,5617	ØP= 0,5609 s_p= 0,2000
3,40	39	0,5617	
3,42	40	0,5728	
3,44	41	0,5837	
3,40	38	0,5473	
3,41	41	0,5888	
3,40	40	0,5761	
3,39	37	0,5345	
3,42	37	0,5298	
3,37	38	0,5522	

6.2.4. DOBA ROZPADU TABLET

Tab. č. 24 Doba rozpadu tablet - LUD + 0,5 % Mgst

LS [kN]	DR [min]	Stat. údaje	LS [kN]	DR [min]	Stat. údaje	LS [kN]	DR [min]	Stat. údaje
8	1,42	ØDR= 1,53 SDR= 0,22	10	1,45	ØDR= 1,54 SDR= 0,17	12	1,33	ØDR= 1,60 SDR= 0,18
	1,58			1,53			1,67	
	1,82			1,83			1,82	
	1,28			1,38			1,45	
	1,33			1,42			1,65	
	1,72			1,63			1,7	

Tab. č. 25 Doba rozpadu tablet - LUD + 1 % Mgst

LS [kN]	DR [min]	Stat. údaje	LS [kN]	DR [min]	Stat. údaje	LS [kN]	DR [min]	Stat. údaje
8	1,50	ØDR= 1,62 SDR = 0,14	10	1,77	ØDR= 1,88 SDR = 0,18	12	1,33	ØDR= 1,49 SDR = 0,22
	1,70			1,90			1,67	
	1,83			1,95			1,82	
	1,45			1,67			1,45	
	1,57			1,80			1,65	
	1,68			2,18			1,70	

Tab. č. 26 Doba rozpadu tablet - LUD + 0,5 % L

LS [kN]	DR [min]	Stat. údaje	LS [kN]	DR [min]	Stat. údaje	LS [kN]	DR [min]	Stat. údaje
8	1,47	ØDR= 1,74 SDR = 0,40	10	1,65	ØDR= 1,72 SDR = 0,21	12	1,55	ØDR= 1,66 SDR = 0,19
	1,62			1,93			1,70	
	2,18			2,03			1,70	
	1,18			1,55			1,35	
	1,78			1,57			1,73	
	2,18			1,60			1,93	

Tab. č. 27 Doba rozpadu tablet - LUD + 1 % L

LS [kN]	DR [min]	Stat. údaje	LS [kN]	DR [min]	Stat. údaje	LS [kN]	DR [min]	Stat. údaje
8	1,70	ØDR= 2,00 SDR = 0,20	10	2,17	ØDR= 2,25 SDR = 0,38	12	1,73	ØDR= 1,94 SDR = 0,21
	2,05			2,42			1,80	
	2,20			1,68			1,80	
	1,83			2,85			1,93	
	2,02			2,20			2,18	
	2,17			2,20			2,21	

Tab. č. 28 Doba rozpadu tablet - LUD + 25 % MCC + 0,5 % Mgst

LS [kN]	DR [min]	Statistické údaje
8	0,35	ØDR= 0,47 SDR= 0,06
	0,47	
	0,50	
	0,48	
	0,50	
	0,53	

Tab. č. 29 Doba rozpadu tablet - LUD + 25 % MCC + 1 % Mgst

LS [kN]	DR [min]	Statistické údaje
8	0,55	ØDR= 0,71 SDR= 0,12
	0,65	
	0,68	
	0,70	
	0,83	
	0,87	

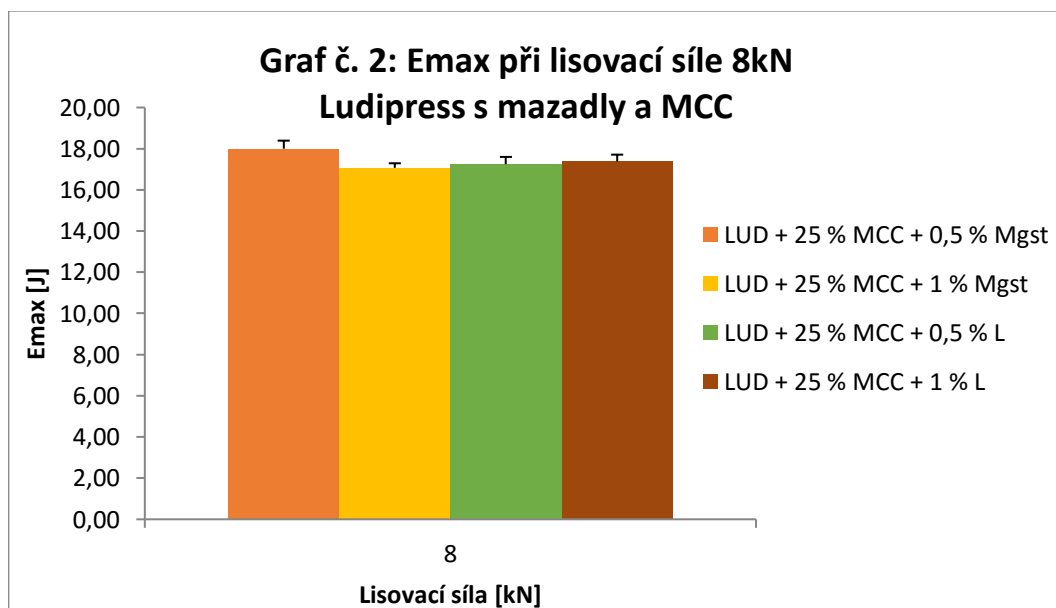
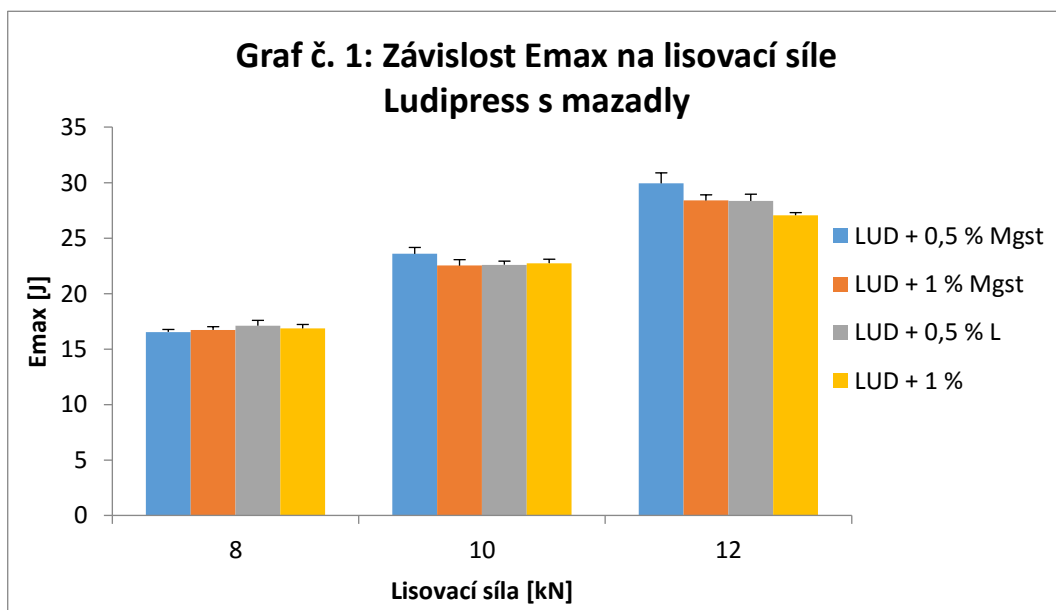
Tab. č. 30 Doba rozpadu tablet - LUD + 25 % MCC + 0,5 % L

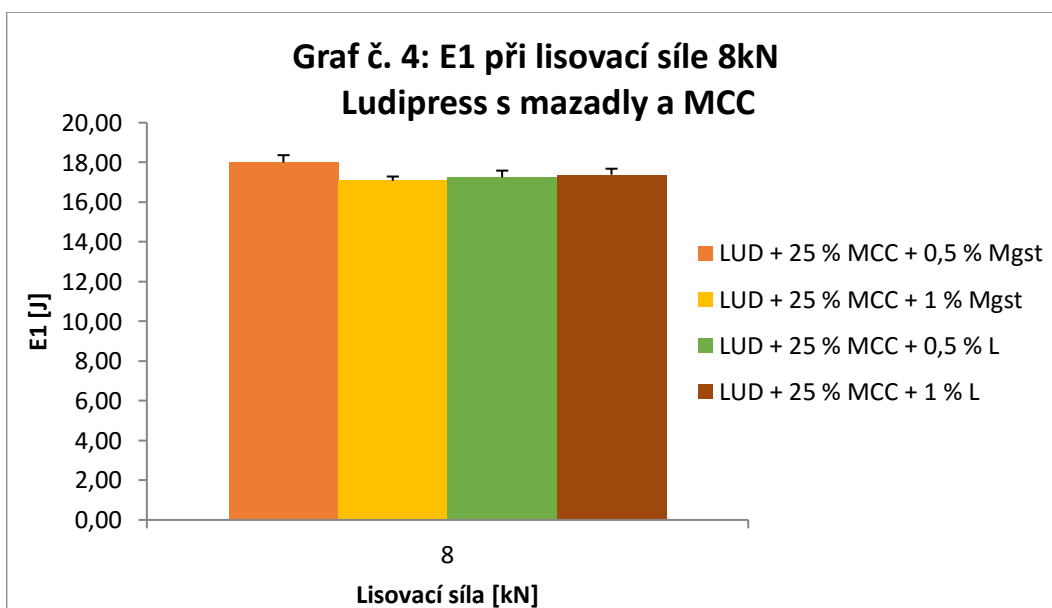
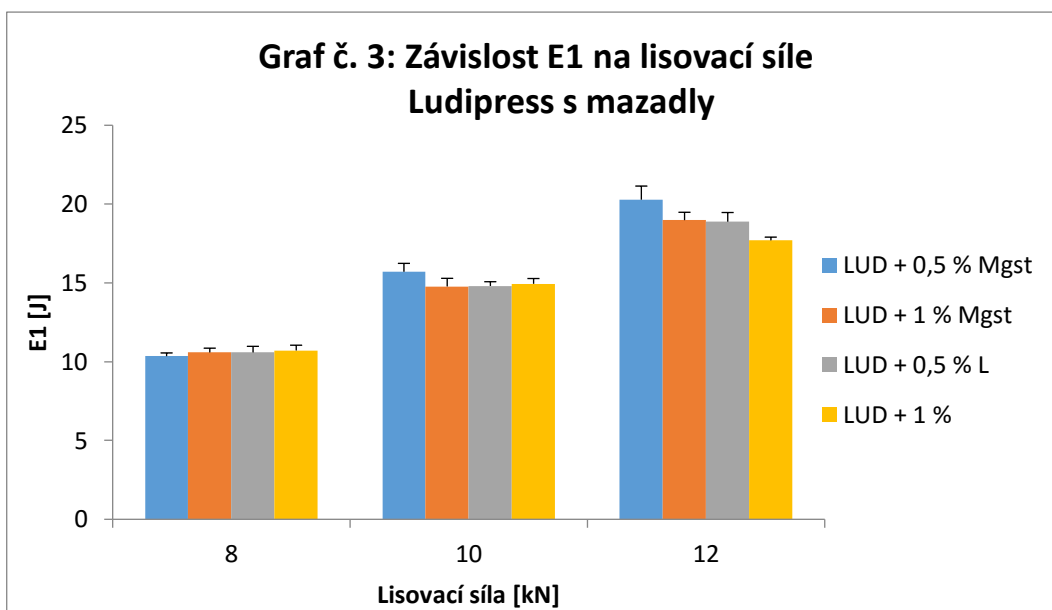
LS [kN]	DR [min]	Statistické údaje
8	0,50	ØDR= 0,67 SDR= 0,11
	0,60	
	0,77	
	0,67	
	0,68	
	0,78	

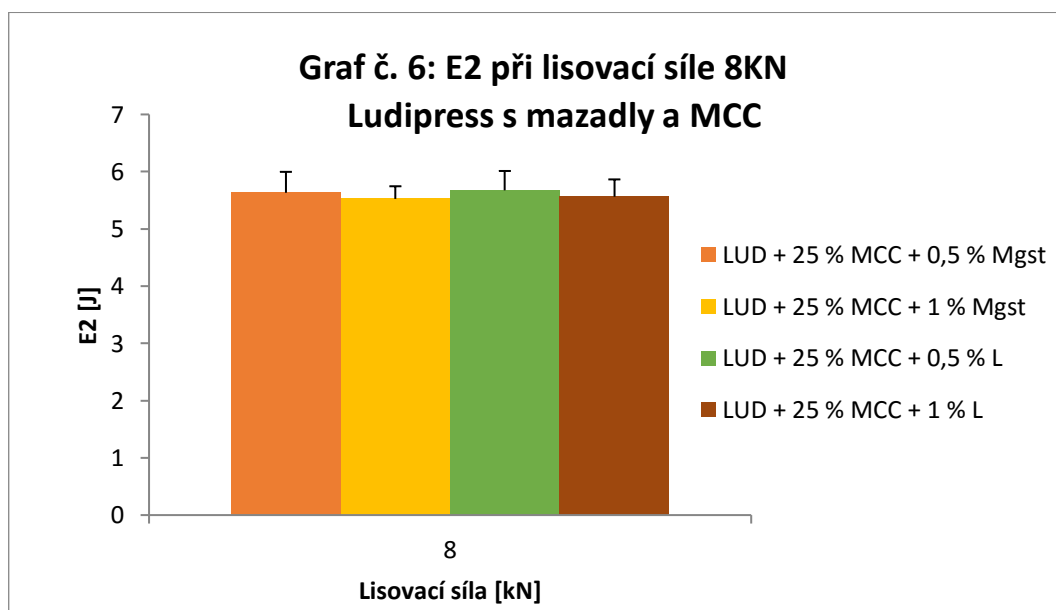
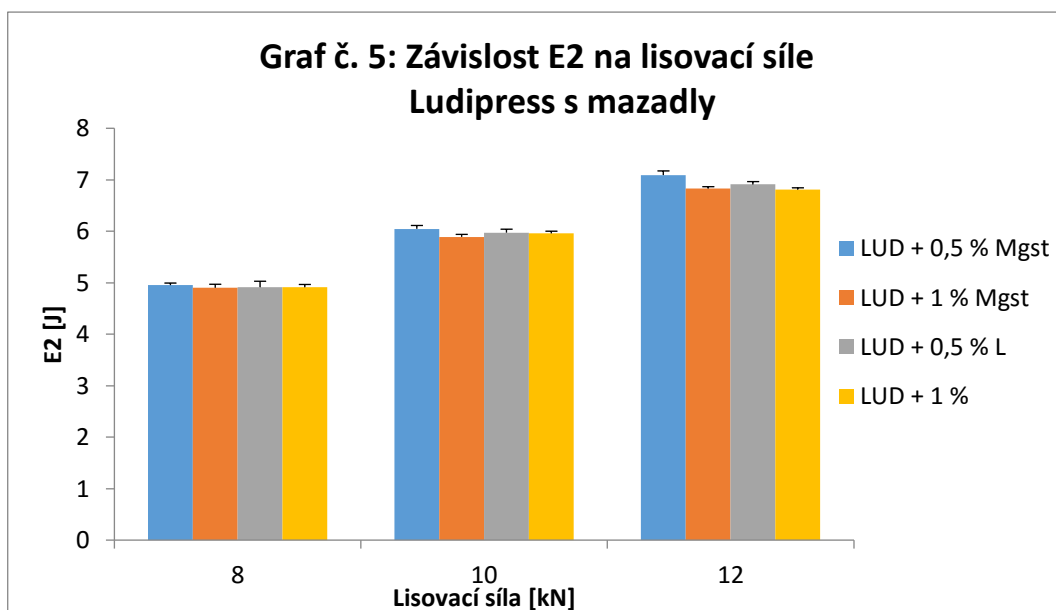
Tab. č. 31 Doba rozpadu tablet - LUD + 25 % MCC + 1 % L

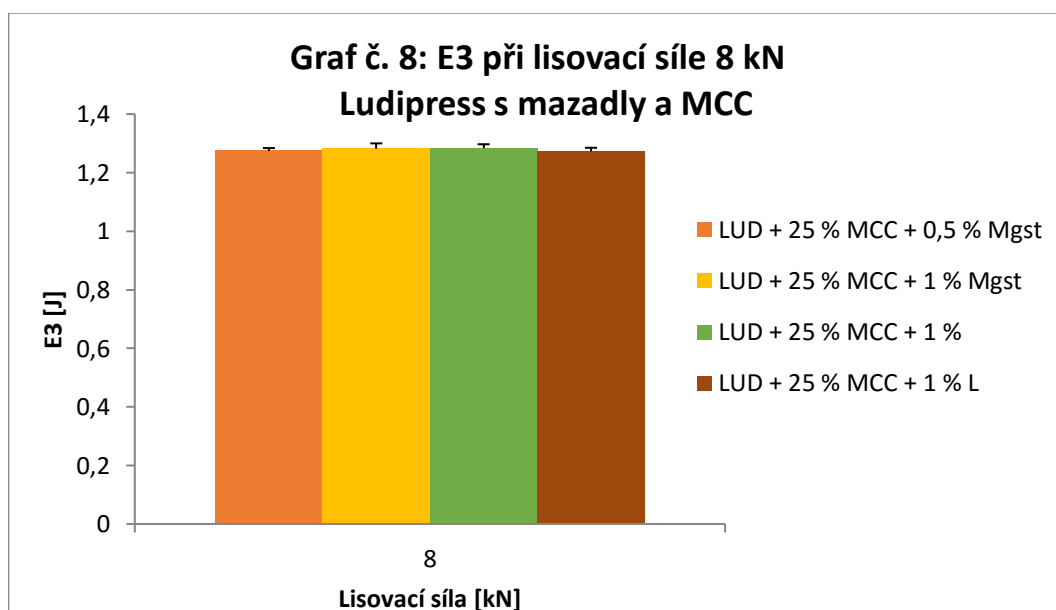
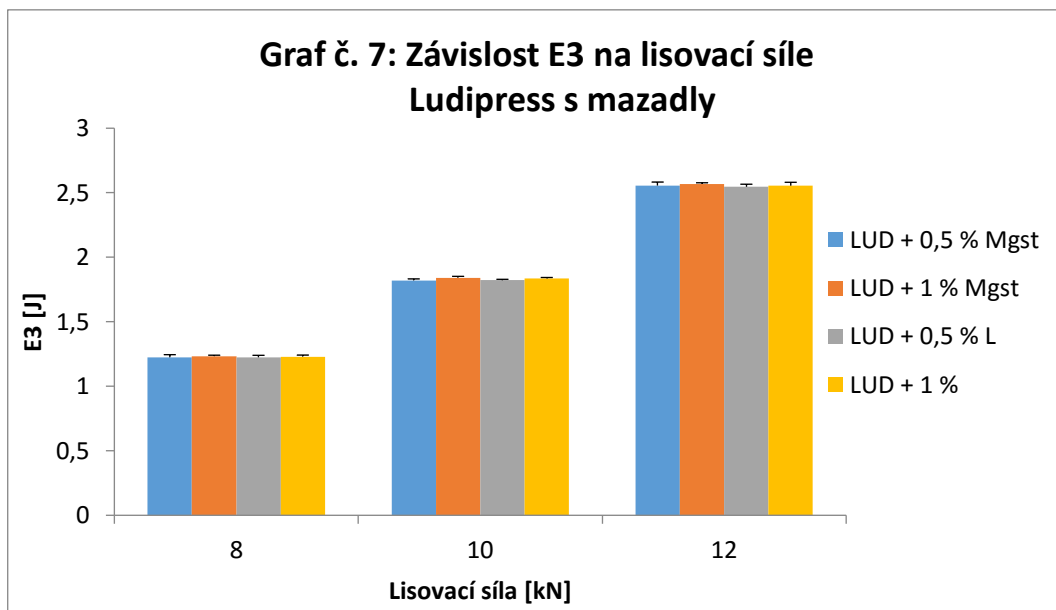
LS [kN]	DR [min]	Statistické údaje
8	0,57	ØDR= 0,63 SDR= 0,05
	0,68	
	0,68	
	0,58	
	0,63	
	0,63	

6.3. GRAFY

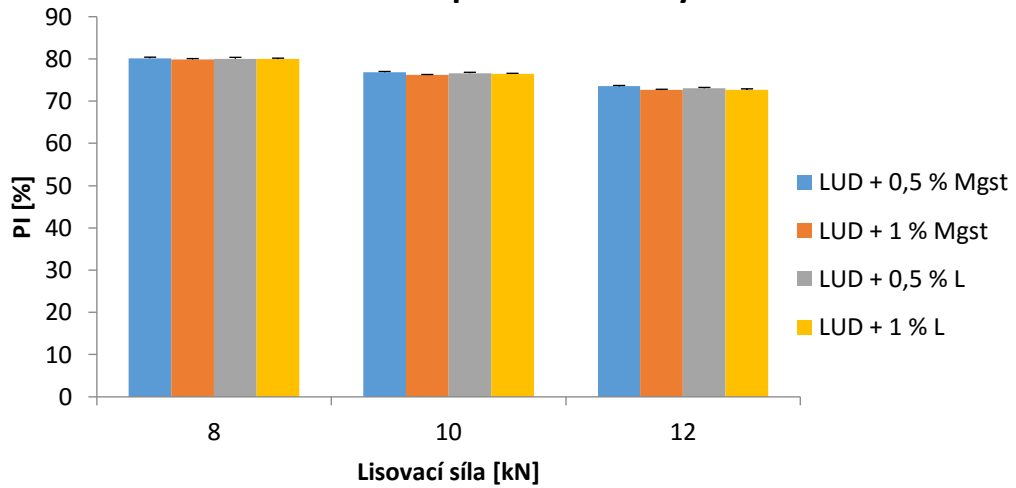




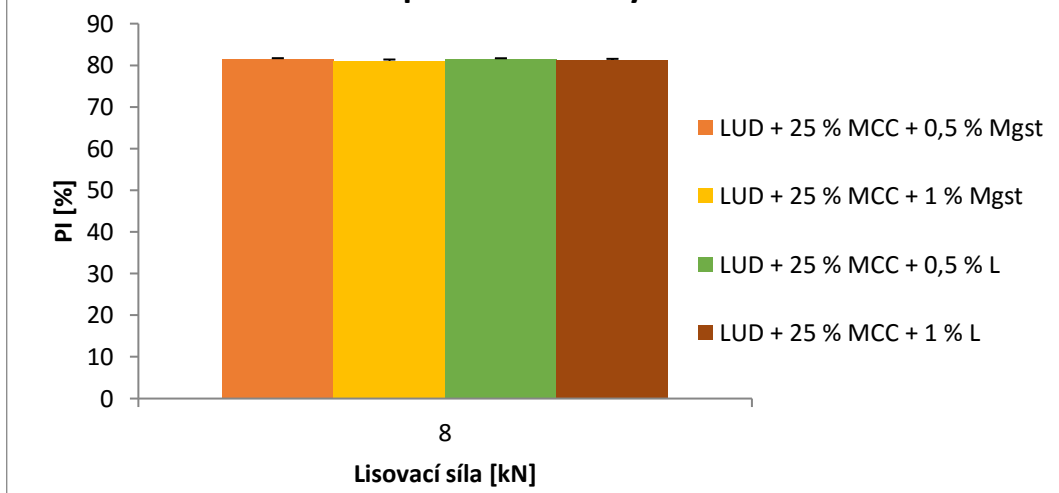




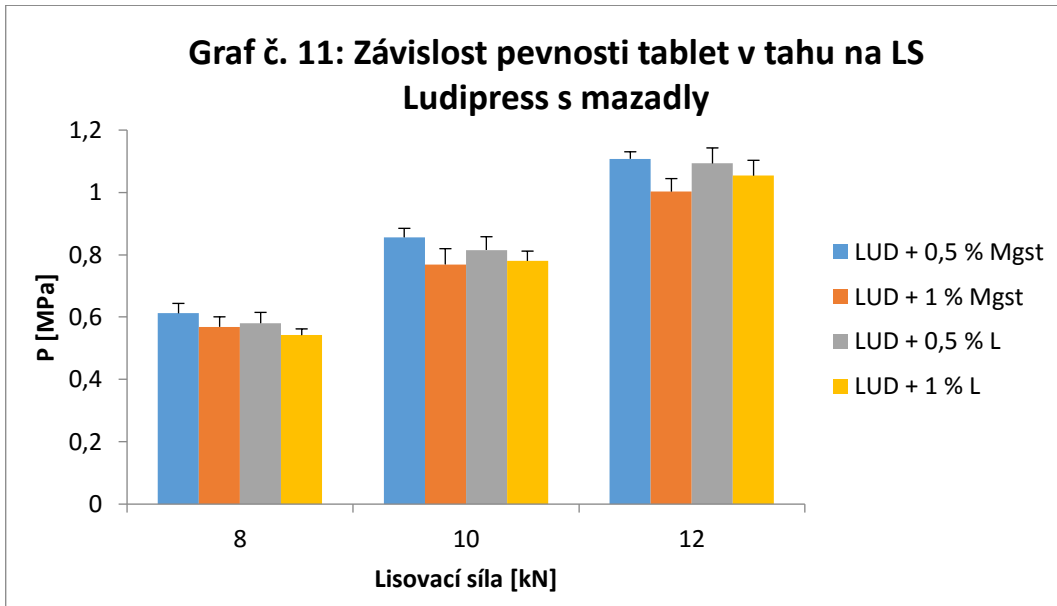
**Graf. č. 9: Závislost PI na lisovací síle
Ludipress s mazadly**



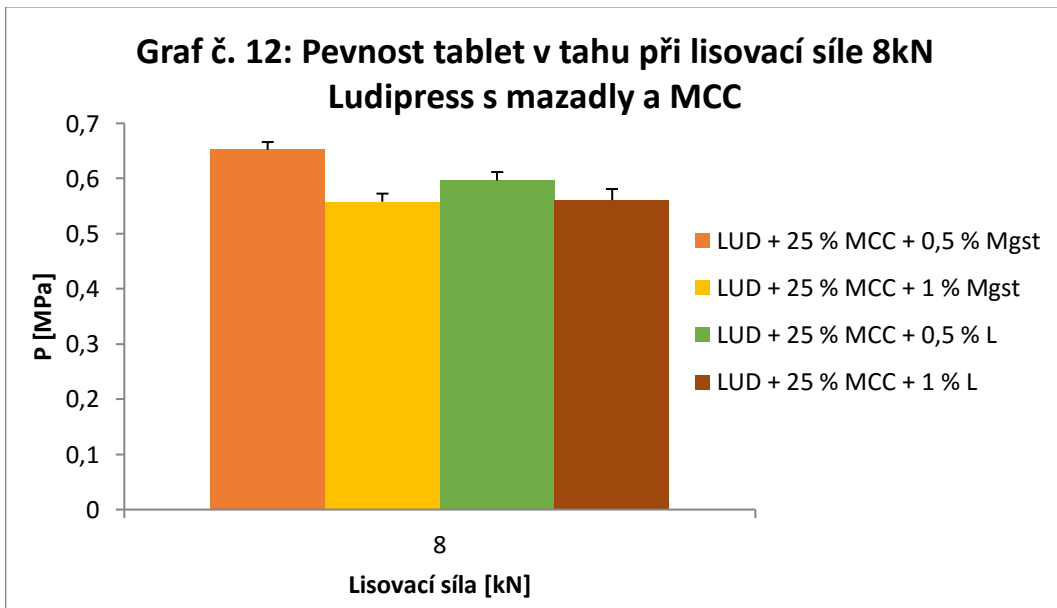
**Graf č. 10: PI při lisovací síle 8kN
Ludipress s mazadly a MCC**



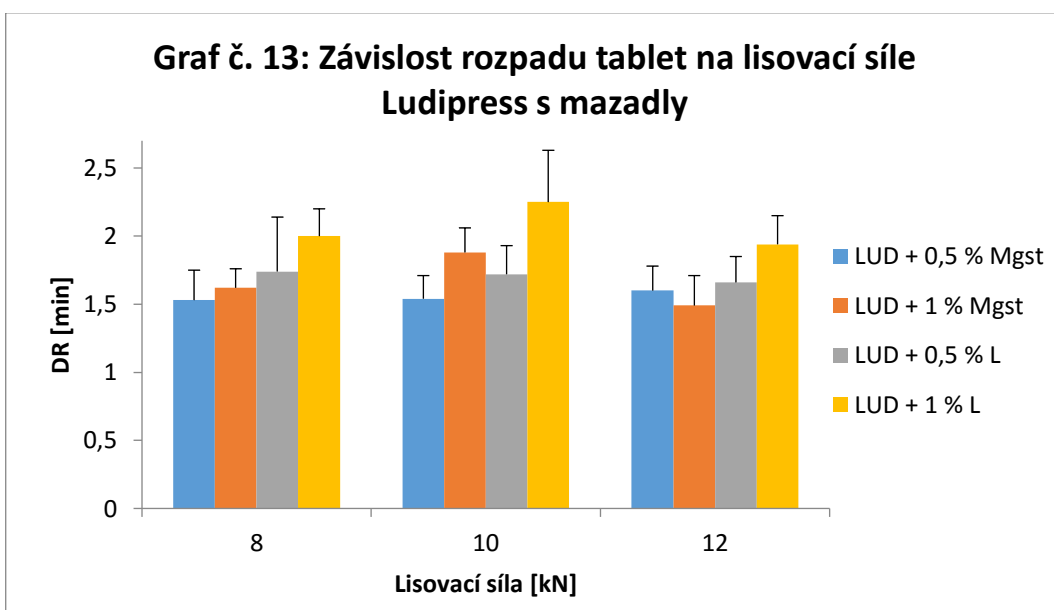
**Graf č. 11: Závislost pevnosti tablet v tahu na LS
Ludipress s mazadly**



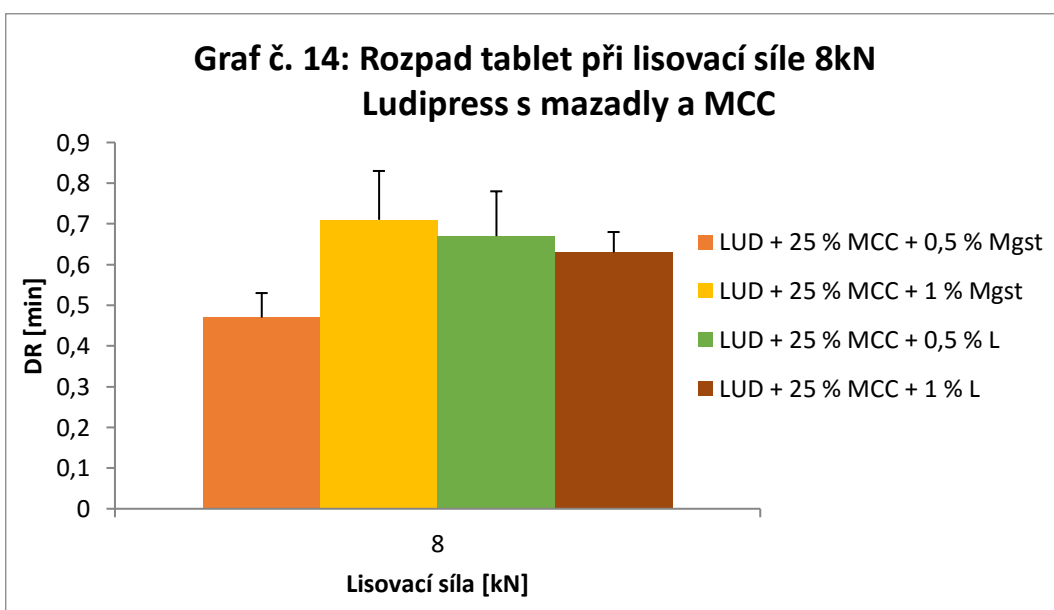
**Graf č. 12: Pevnost tablet v tahu při lisovací síle 8kN
Ludipress s mazadly a MCC**



**Graf č. 13: Závislost rozpadu tablet na lisovací síle
Ludipress s mazadly**



**Graf č. 14: Rozpad tablet při lisovací síle 8kN
Ludipress s mazadly a MCC**



7. DISKUZE

Ludipress[®] je směsné suché pojivo skládající se ze zgranulované α -laktózy monohydrátu pojivem polyvinylpyrrolidonem (Kollidon[®] 30) s přídavkem rozvolňovadla krosprovidonu (Kollidon[®] CL). V této práci byla hodnocena sypnost a lisovatelnost látky Ludipress[®] v kombinaci s mazadly stearanem hořečnatým a stearylfulmarátem sodným v koncentraci 0,5 a 1 %. Testovány byly také směsi Ludipressu s 25 % mikrokrystalické celulózy (Comprecel[®] 102), protože kombinace laktózy s mikrokrystalickou celulózou v poměru 3:1 vykazuje lepší lisovatelnost a je často používána.³¹ Sypnost byla hodnocena pomocí měření rychlosti výtoku tabletoviny z násypky, jednak se měřil čas, za který se odsypalo určité množství tabletoviny a jednak byla měřena hmotnost tabletoviny odsypané za určitý čas.²⁵ Dále byly u tabletovin určeny hodnoty setřesné a sypné hustoty. Lisovatelnost tabletovin byla hodnocena pomocí energetického profilu lisovacího procesu, u hotových tablet byla hodnocena pevnost v tahu a doba rozpadu. Tyto parametry byly sledovány v závislosti na lisovací síle. Čistý Ludipress[®] nebyl lisován, protože bez přídavku mazadla se z něj vylisuje tableta, kterou nelze z důvodu vysokého tření a lepení na trny ani silným stlačením vysunout z matrice, aniž by se porušila. Lisovací síly 8, 10 a 12 kN byly nastaveny tak, aby se pevnost v tahu vylisovaných tablet pohybovala v optimálním rozmezí pevnosti v tahu, a to 0,56-1,12 MPa.³² Pro lisování tablet s MCC byla použita nejnižší lisovací síla a to 8 kN, neboť se předpokládal nárůst pevnosti tablet. Výsledky práce jsou uvedeny v tabulkách č. 2-31 a grafech č. 1-14.

7.1. HODNOCENÍ TOKOVÝCH VLASTNOSTÍ

Hodnoty sypných a setřesných hustot jsou uvedeny v tabulkách č. 2 a 4. V tabulce č. 3 pro tabletoviny bez MCC a v tabulce č. 5 pro tabletoviny s obsahem MCC jsou zaznamenány průměrné časy, za které se odsypalo 40 g tabletoviny, dále průměrné hmotnosti tabletovin odsypaných za 3 s. Z uvedených hodnot je patrné, že přídavkem mazadla k čistému Ludipressu došlo k výraznému zlepšení sypnosti (tab. č.3). Nejlepší sypnost byla zaznamenána u směsi s obsahem 0,5 % mazadel, protože čas odsypání daného množství byl v těchto případech nejkratší a odsypaná hmotnost za daný čas nejvyšší. Přídavkem 25 % MCC k tabletovinám se sypnost

výrazně zhoršila, ale opět vykazovaly nejlepší sypnost směsi s mazadly v koncentraci 0,5 %.

Sypná a setřesná hustota, by se od sebe měly ideálně lišit minimálně, protože čím je menší poměr setřesné hustoty k sypné hustotě, tím je charakter toku prášku lepší. Přídavek mazadel k Ludipressu zvýšil sypnou a setřesnou hustotu směsí. Sypná hustota se přidavkem 25 % MCC k Ludipressu zvýšila v případě směsi se stearanem hořečnatým, směsi se stearyl fumarátem sodným vykazovaly hodnoty nižší. Setřesná hustota u směsi se přidavkem 25 % MCC snížila, kromě směsi obsahující stearan hořečnatý v koncentraci 1 %.

7.2. HODNOCENÍ ENERGETICKÉHO PROFILU LISOVACÍHO PROCESU

Hodnoty energetického profilu lisování jsou uvedeny v tabulkách č. 6 a 7 v grafech č. 1-10. V tabulce č. 6 jsou uvedené hodnoty E1, E2 a E3 a v tabulce č. 7 jsou uvedené hodnoty Emax, Elis a plasticity.

Hodnoty celkové energie lisování v závislosti na lisovací síle pro směsi Ludipressu s mazadly jsou zobrazeny na grafu č. 1. Hodnoty rostou s lisovací silou a v případě 10 a 12 kN jsou nejvyšší pro směs Ludipressu s 0,5 % stearanu hořečnatého. V případě lisovací síly 8 kN je hodnota pro tuto směs nevýrazně nižší. U lisovací síly 10 kN není statisticky významný rozdíl mezi hodnotami pro směsi se stearyl fumarátem sodným a 1 % stearanu hořečnatého, stejně tak jako u 12 kN u směsi s 1 % stearanu hořečnatého a 0,5 % stearyl fumarátu sodného. Přídavek 25 % MCC navyšuje hodnotu celkové energie lisování u směsi s 0,5 % stearanu hořečnatého, která je následně nejvyšší, což je rozdíl od směsi bez MCC, kde byla nejnižší. Mezi ostatními hodnotami není statisticky významný rozdíl. Hodnoty Emax při lisovací síle 8 kN znázorňuje graf č. 2. Na grafu č. 3 je uvedena závislost energie předlisování na lisovací síle. Tato energie se spotřebovává především na tření během lisování. Energie roste s lisovací silou a její průběh je prakticky stejný jako u celkové energie lisování. Nejvyšší hodnoty energie předlisování u lisovacích sil 10 a 12 kN jsou zaznamenány u směsi Ludipressu s 0,5 % stearanu hořečnatého. U lisovací síly 8 kN není statisticky významný rozdíl v hodnotách. Po přidavku MCC se energie předlisování zvyšuje a opět je nejvyšší

v případě směsi s 0,5 % stearanu hořečnatého. Mezi ostatními hodnotami není statisticky významný rozdíl. (graf č. 4). Další hodnocenou energií byla energie plastické deformace, která je důležitá pro tvorbu vazeb. Tato energie také stoupá s lisovací silou a v případě lisovacích sil 10 a 12 kN je vyšší pro směs Ludipressu s 0,5% stearanu hořečnatého. V případě lisovací síly 8 kN nejsou statisticky významné rozdíly v hodnotách pro jednotlivé směsi (graf č. 5). Přídavek MCC hodnoty energie plastické deformace zvyšuje, ale v rámci porovnání jednotlivých směsí není patrný statisticky významný rozdíl (graf č. 6). Na grafu č. 7 je uvedena závislost energie elastické deformace na lisovací síle. Hodnoty energie rostou s lisovací silou a není mezi nimi statisticky významný rozdíl v rámci typu směsi. Po přidavku MCC se hodnoty lehce zvyšují a opět mezi nimi není statisticky významný rozdíl (graf č. 8). Na grafu č. 9 je uvedena závislost plasticity na lisovací síle. Tentokrát hodnoty s lisovací silou klesají, neboť se snižuje počet pórů ve výlisku. U lisovací síly 8 kN není mezi hodnotami statisticky významný rozdíl, u lisovacích sil 10 a 12 kN jsou nejnižší hodnoty pro směs Ludipressu s 1 % stearanu hořečnatého a nejvyšší hodnoty pro směs s 0,5 % stearanu hořečnatého. Přídavek MCC plasticitu lehce zvyšuje, neboť MCC je plasticky deformovatelná, hodnoty jsou vrovnané, jen pro směs s 1 % stearanu hořečnatého opět lehce nižší (graf č. 10)

7.3. HODNOCENÍ PEVNOSTI TABLET V TAHU

V tabulkách č. 8-23 jsou uvedené naměřené hodnoty destrukční síly potřebné k rozdrčení tablety a z nich vypočítané hodnoty pevnosti tablet v tahu. Na grafu č. 11 je uvedena závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle, tato závislost je rostoucí. Pevnost tablet při těchto lisovacích silách se pohybuje v rozmezí optimální pevnosti, což je 0,56 – 1,12 MPa.³² Je zde patrný vliv koncentrace mazadla, kdy jeho vyšší koncentrace snižuje pevnost. V rámci typu mazadla jedné koncentrace nejsou statisticky významné rozdíly s výjimkou 1 % koncentrace mazadel u 8 kN, kdy stearyl fumarát sodný poskytuje méně pevné tablety a u lisovací síly 12 kN, kdy stearyl fumarát sodný v téže koncentraci poskytuje více pevné tablety. Rozdíly v hodnotách nejsou ale nijak výrazné. Přídavek MCC lehce navyšuje hodnoty pevnosti tablet ze všech směsí s výjimkou směsi s 1 % stearanu hořečnatého, kdy dochází

k poklesu pevnosti pravděpodobně vlivem citlivosti MCC na 1 % koncentraci stearanu hořečnatého.³³ Nejvyšší nárůst pevnosti je zaznamenán v případě 0,5 % koncentrace stearanu hořečnatého (graf č. 12).

7. 4. HODNOCENÍ DOBY ROZPADU TABLET

Doby rozpadu tablet jsou uvedené v tabulkách č. 24-31. Dobu rozpadu v závislosti na lisovací síle zachycuje graf č. 13. Doba rozpadu neroste s lisovací silou a průměrné hodnoty mají poměrně vysoké směrodatné odchylky, což znamená větší variabilitu naměřených hodnot. U 1 % koncentrace mazadel se projevuje větší vliv stearyl fumarátu sodného na prodloužení doby rozpadu. Porovnáme-li vliv zvýšené koncentrace mazadel na prodloužení doby rozpadu, tak v případě stearanu hořečnatého se projevuje pouze u lisovací síly 10 kN, v případě stearyl fumarátu sodného u lisovacích sil 10 a 12 kN. Přídavek MCC dobu rozpadu tablet ze všech směsí zkracuje. V případě stearanu hořečnatého je patrný větší vliv vyšší koncentrace na delší dobu rozpadu, v případě stearyl fumarátu sodného nikoliv, neboť mezi hodnotami pro 0,5 a 1 % mazadla není statisticky významný rozdíl (graf č. 14).

8. ZÁVĚR

- Ludipress vykazuje lepší sypnost s přidavkem mazadel a to především s jejich 0,5 % koncentrací. Přidáním mikrokrytalické celulózy se sypnost prášku zhoršuje, ale opět je nejlepší s 0,5 % koncentrací mazadel.
- Hodnoty celkové energie lisování rostou s lisovací silou a s výjimkou lisovací síly 8 kN jsou nejvyšší v případě směsi Ludipressu s 0,5 % stearanu hořečnatého. Přídavek 25 % MCC do tabletovin hodnoty celkové energie lisování navyšuje.
- Plasticita klesá s lisovací silou. U lisovací síly 8 kN není mezi hodnotami statisticky významný rozdíl, u lisovacích sil 10 a 12 kN jsou nejnižší hodnoty pro směs Ludipressu s 1 % stearanu hořečnatého a nejvyšší hodnoty pro směs s 0,5 % stearanu hořečnatého. Přídavek MCC plasticitu lehce zvyšuje,
- Pevnost tablet v tahu roste s rostoucí lisovací silou. Vyšší koncentrace mazadel snižuje pevnost tablet. Přídavek 25 % MCC pevnost tablet zvyšuje s výjimkou směsi s 1 % stearanu hořečnatého.
- Doba rozpadu neroste s lisovací silou. Nejdelší dobu rozpadu vykazují tablety se stearyl-fumarátem sodným v 1 % koncentraci. Přídavek 25 % MCC dobu rozpadu tablet zkracuje.

9. LITERATURA

- 1) GOHEL, M. C., JOGANI, PRANAV D.: *A review of co-processed directly compressible excipients*, J Pharm Pharm Sci, 2005, 8(1), s. 76-93, ISSN: 482-1826.
- 2) GUPTA, P., NACHAEGARI, S. K., BANSAL, S. K.: *Improved Excipient Functionality by Coprocessing*, In: KATDARE, A., CHAUBAL, M. V., eds., *Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology, and Drug Delivery Systems*, New York: Informa Healthcare, 2006, s. 109 – 126, ISBN: 9-780849-327063.
- 3) NACHAEGARI, S. K., BANSAL, A. K., *Coprocessed Excipients for Solid Dosage Forms*, *PharmTech*, 2004, 28(1), s. 52-64, ISSN 1543-2521.
- 4) SUMIT SAHA, ALIASGAR F. SHAHIWALA: *Multifunctional coprocessed excipients for improved tableting performance*, *Expert opinion on drug delivery*, 2009, 6(2), s. 197-208, ISSN: 1742-5247.
- 5) RALPH F. SHANGRAW: *Compressed tablets by direct compression*, In: Lieberman H.A., Lachman L., Somwartz J.B., eds., *Pharmaceutical dosage forms- Tablets*, 2 nd Edition, Vol. 1 Revised and Expanded, nakladatelství 1989, s. 195-228, ISBN: 0-8247-8044-2.
- 6) GERAD K. BOLHUIS, HANS DE WAARD: *Compaction properties of directly compressible materials*, In: Celik ed. *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, 2 nd Edition CRC Press, 2012, s. 143-204, ISBN: 978-1-4200-8917-2.

- 7) LIESBETH MEEUS, *Direct Compression Versus Granulation*, Pharm Tech, 2011, 23(3) [cit. 2017-04-25] Dostupné z: <http://www.pharmtech.com/direct-compression-versus-granulation>
- 8) Tablet:Manufacturing methods/Direct compression.
[online] [cit. 2017-05-01]. Dostupné z:
<http://pharmaceuticalguidebook.blogspot.cz/2010/12/tabletmanufacturing-methodsdirect.html>
- 9) Pharminfo: Pomocné látky, [online] 2017. [cit. 2017-05-01]. Dostupné z:
https://www.pharminfo.cz/technologie/pomocne_latky
- 10) Pharminfo: Pomocné látky pro výrobu tablet, 2017 [cit. 2017-05-01]. Dostupné z: https://www.pharminfo.cz/technologie/pomocne_latky_pro_vyrobu_tablet.
- 11) NAVYA ALLAMNENI, J. N. SURESH: *Co-processed excipients as a new generation excipients with multifunctional activities: An overview*, IJPRJ, 2014, 4(1), s. 22-25, ISSN: 2248-9118.
- 12) CARLIN B. A.: *Direct compression and the role of filler-binders* In: L.L., Hoag, S.W. eds, *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*. Augsburg, 3rd ed., Vol. 2, New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2008, 5, s. 173-199, ISBN 978-0-8493-9015-9.
- 13) GERAD K. BOLHUIS, N. ANTHONY ARMSTRONG: *Excipients for direct compaction—an Update*, Pharm Dev Tech, 2006, 11(1), s. 111-124, ISSN: 1083-7450.

- 14) SREEKANTH BABU S., AJAY KUMAR A., SUMAN D.R.: *Co-Processed Excipients: A Review*, IJCR, 2013,1(3), ISSN: 2321-3760.
- 15) BASF: Ludipress®. Firemní literatura [online]. 2001. [cit. 2017-04-25].
Dostupné z:
<http://www2.pharm.uszeged.hu/phtech/tananyagok/tablettazo/Ludipress.PDF>
- 16) BASF: Ludipress® - Enabling efficient direct tableting. Firemní literatura [online]. 2016. [cit. 2017-04-25]. Dostupné z:
<https://pharmaceutical.basf.com/en/Drug-Formulation/Ludipress.html>
- 17) CARTER JOHN C.: *The role of lubricants in solid oral dosage manufacturing*, Carter Pharmaceutical Consulting, 2001, 2(3), [online] 2001. [cit. 2017-04-25]
Dostupné z: <http://www.carterpharmaceuticalconsulting.com/articles/role-of-lubricants-in-solid-oral-dosage-manufacturing.html>
- 18) REDDY K.V.R., DIVAKAR K., VENKATESWARA B. REDDY, SHRUTI P.: *Pharmaceutical Excipients-Their Mechanisms*, RJPDF, 2013, 5(6), s. 355-360, ISSN: 0975-234X.
- 19) LI JINJIANG, WU YONGMEI: *Lubricants in Pharmaceutical Solid Dosage Forms*, 2014, 2 (1), 21-43, [online]. [cit. 2017-05-01]. Dostupné z:
<http://www.mdpi.com/2075-4442/2/1/21/htm>
- 20) MUKESH GOHEL, *Tablet Lubricants, Antiadherents, and Glidants*, [online]. [cit. 2017-05-01], Dostupné z: <http://www.pharmainfo.net/lubricants>

- 21) SHIPAR M.A.H, ASHISH W., CHERIAN V., NARINDER K., NIRANJANI T.: *Effect of lubricant concentration on tablet properties (Hardness and disintegration time)*, Toronto Institute of Pharmaceutical Technology, [online]. [cit. 2017-05-01]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/262677108_EFFECT_OF_LUBRICANT_CONCENTRATION_ON_TABLET_PROPERTIES_HARDNESS_AND_DISINTEGRATION_TIME
- 22) BOS C.E., BOLHUIS G.K., VAN DOORNE H., LERK C.F.: *Native starch in tablet formulations: properties on compaction*. Pharm. Weekbl. Sci. Ed., 1987, 9 (4), s. 274-282, ISSN 0031-6911.
- 23) ALLEN L.V., LUNER P.E.: *Magnesium stearate*. In: Rowe, R. C., Sheskey, P. Cook W.G. Fenton M.E., eds., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 7th ed., London: Pharmaceutical Press, 2012, s. 457-462, ISBN 978-0-85369-792-3.
- 24) MORETON R. C.: *Sodium stearyl fumarate*. In: Rowe, R. C., Sheskey, P. Cook W.G. Fenton M.E., eds., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 7th ed., London: Pharmaceutical Press, 2012, s. 763-765, ISBN 978-0-85369-7923.
- 25) KOLEKTIV AUTORŮ: *Český lékopis 2009*: Praha: Grada Publishing a.s., 1. díl, s. 383-386, ISBN: 978-80-247-2994-7.
- 26) KOLEKTIV AUTORŮ: *Český lékopis 2009: Doplněk 2015*, Praha: Grada Publishing a. s., 2015, s.10219-10221. ISBN: 978-80-247-5522-9.
- 27) RAGNARSSON, G.: *Force-displacement and network measurements*. In: Alderborn, G., Nyström, C., eds., *Pharmaceutical powder compaction technology*, New York, Basel and Honkong, Marcel Decker, Inc., 1st ed., 1996, 4, s. 77-97, ISBN 0-8247-9376-5.

- 28) STAMM A., MATHIS C.: *Verpressbarkeit von festen Hilfsstoffen für Direkttablettierung*. Acta Pharm. Technol. Suppl., 1976, 22, 7-16, ISBN 978-3-7692-0396-7.
- 29) FELL J. T., NEWTON J. M.: *Determination of tablet strength by the diametral-compression test*, J Pharm Sci, 1970, 59 (5), 688-691.
- 30) KOLEKTIV AUTORŮ: *Český lékopis 2009*: Praha: Grada Publishing a.s., 1. díl, s. 320-324, ISBN: 978-80-247-2994-7.
- 31) GAR, J. S. M., RUBINSTEIN, M. H., *Compaction properties of cellulose-lactose direct-compression excipient*. Pharm. Tech. Int., 1991,15 (4), 24-27.
- 32) BELOUSOV, V. A. K.: *voprosu o vyrobe optimalnikh davlenii pressovana pri tablettirovanii lekarstvennykh poroshkov*. Chim. Farm. Zh., 1976,10 (3), 105-111.
- 33) BOLHUIS G. K., HOLZER A. V.: *Lubrication issues in direct compaction*. In: Celik, M., eds., *Pharmaceutical powder compaction technology*, New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2nd ed., 2011, 205-234, ISBN 978-1-4200-8917-2.