

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Studium směsného suchého pojiva s mannitem, laktosou, dextrosou
a krosprovidonem pro tablety dispergovatelné v ústech.

A study of the coprocessed dry binder with mannitol, lactose, dextrose
and crospovidone for orally disintegrating tablets.

„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 5. 5. 2019

Bímová Daniela

„Mé poděkování patří vedoucí diplomové práce PharmDr. Jitce Mužikové, Ph.D. za odborné vedení, cenné rady, věnovaný čas a příjemnou spolupráci. Ráda bych také poděkovala paní laborantce Lence Svobodové za pomoc při zpracování experimentální části.“

OBSAH

1. Abstrakt, abstract	6
2. Zadání	8
3. Úvod	9
4. Teoretická část	10
4.1 Tablety dispergovatelné v ústech	10
4.1.1 Technologie přípravy tablet dispergovatelných v ústech	12
4.1.2 Směsná suchá pojiva pro tablety dispergovatelné v ústech	19
4.1.2.1 Disintequik [®] ODT	20
4.2 Rozvolňovadla	21
4.2.1 Mechanismy působení rozvolňovadel	23
4.2.2 Krospovidon	24
4.3 Mazadla	25
4.3.1 Stearyl fumarát sodný	25
4.3.2 Stearan hořečnatý	26
4.3.3 Stearan vápenatý	27
5. Experimentální část	28
5.1 Použité suroviny	28
5.2 Použité přístroje	29
5.3 Postup práce	31
5.3.1 Příprava tabletovin	31
5.3.2 Hodnocení tokových vlastností	31
5.3.2.1 Hodnocení sypnosti	31
5.3.2.2 Hodnocení sypné a setřesné hustoty	32
5.3.3 Lisování tablet a hodnocení energetického profilu lisování	33
5.3.4 Měření destrukční síly a výpočet pevnosti tablet v tahu	34

5.3.5	Hodnocení doby rozpadu tablet	35
5.3.6	Statistické hodnocení výsledků.....	36
6.	Výsledky.....	37
6.1	Vysvětlivky zkratk k tabulkám a grafům	37
6.2	Tabulky	38
6.2.1	Tokové vlastnosti.....	38
6.2.2	Energetický profil lisovacího procesu	41
6.2.3	Pevnost tablet v tahu	44
6.2.4	Doba rozpadu tablet.....	50
6.3	Grafy	54
7.	Diskuze.....	59
7.1	Hodnocení tokových vlastností.....	59
7.2	Hodnocení energetického profilu lisování a vytlačovací síly	60
7.3	Hodnocení pevnosti tablet v tahu.....	63
7.4	Hodnocení doby rozpadu tablet	63
8.	Závěr.....	64
9.	Literatura	65

1. Abstrakt, abstract

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutická technologie

Student: Daniela Bímová

Školitel: PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.

Název diplomové práce: Studium směsného suchého pojiva s mannitolem, laktosou, dextrosou a kros повідonem pro tablety dispergovatelné v ústech.

Práce se zabývá hodnocením a porovnáváním vlastností přímo lisovatelných tabletovin a tablet obsahujících látku Disintequik[®] ODT, která je určena k výrobě tablet dispergovatelných v ústech. Je hodnocen vliv tří mazadel na vlastnosti tabletovin a tablet v koncentraci 0,5 a 1 %. Testovanými mazadly jsou stearan hořečnatý, stearan vápenatý a stearyl fumarát sodný. Jsou hodnoceny tokové vlastnosti, dále lisovatelnost, vytlačovací síla, pevnost tablet v tahu a doba rozpadu tablet v závislosti na lisovací síle. Lisovatelnost je hodnocena pomocí energetického profilu lisovacího procesu.

Mazadla zlepšila sypnost látky Disintequik[®] ODT, nejlepší sypnost vykazovaly směsi se stearanem vápenatým. Celková energie lisování rostla s lisovací silou, nejvyšších hodnot dosahovala směs se stearanem hořečnatým. Hodnoty plasticity klesaly s lisovací silou. Vytlačovací síla rostla s lisovací silou a klesala s vyšším obsahem mazadla s výjimkou stearanu vápenatého při lisovací síle 13 a 15 kN. Nejvyšší vliv na snížení vytlačovací síly měl stearan hořečnatý, nejhorší mazací účinek byl zjištěn u stearyl fumarátu sodného. Pevnost tablet v tahu rostla s lisovací silou a při vyšší koncentraci mazadla klesala, s výjimkou stearanu vápenatého při lisovací síle 11 kN. Doba rozpadu tablet nerostla s lisovací silou a neprodloužila se při použití vyšší koncentrace mazadla. Nejdelší doba rozpadu byla naměřena u směsi se stearyl fumarátem sodným. Tablety vyhovovaly lékopisnému požadavku na rozpad tablet dispergovatelných v ústech.

ABSTRACT

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department: Pharmaceutical Technology

Student: Daniela Bímová

Consultant: PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.

Title of the Diploma Thesis: A study of the coprocessed dry binder with mannitol, lactose, dextrose and crospovidone for orally disintegrating tablets.

This work evaluates and compares directly compressible tableting materials and tablets with Disintequik[®] ODT, which is used for the production of orodispersible tablets. The effect of three lubricants in two concentrations (0.5 and 1 %) on the properties of tableting materials and tablets is evaluated. Tested lubricants are magnesium stearate, calcium stearate and sodium stearyl fumarate. The tested parameters are flow properties, further compressibility, ejection force, tensile strength and disintegration time of tablets in the dependence on compression force. The compressibility is evaluated by the energy profile of the compression process.

The lubricants improved the flowability of Disintequik[®] ODT and the best values were in the case of calcium stearate. The total energy of the compression increased with the compression force and the highest values were seen in the tableting materials with magnesium stearate. The values of plasticity decreased with the compression force. The ejection force increased with the compression force and decreased at the higher concentration of lubricants, except in the case of calcium stearate at the compression force of 13 and 15 kN. Magnesium stearate had the greatest influence on the reduction of the ejection force. The worst lubricating effect had sodium stearyl fumarate. The tensile strength of tablets increased with the compression force and decreased with the higher concentration of lubricants, except in the case of calcium stearate at the compression force of 11 kN. Neither the increase of the compression force nor the higher lubricant's concentration didn't prolong the disintegration time of tablets. The longest disintegration time was measured in tablets containing sodium stearyl fumarate. Tablets met the requirements of the pharmacopoeial limit for disintegration time of orodispersible tablets.

2. Zadání

Cílem práce bylo studium směsného suchého pojiva Disintequik[®] ODT v kombinaci s mazadly. Použitá mazadla byla stearan hořečnatý, stearan vápenatý a stearyl fumarát sodný v koncentraci 0,5 a 1 %. Testovanými parametry tabletovin byly tokové vlastnosti, lisovatelnost a vytlačovací síla. U tablet byla hodnocena pevnost v tahu a doba rozpadu.

3. Úvod

Tablety jsou nejběžnější lékovou formou, která se neustále vyvíjí směrem k dalším pozitivním vlastnostem a výhodám. V posledních deseti letech se velmi zvýšila poptávka po vývoji nových druhů tablet, které zlepšují compliance pacientů. Jedním z nich jsou tablety dispergovatelné v ústech (ODT), jejichž hlavní výhodou je snadné užití především geriatrickými a pediatrickými pacienty, kteří mají problém s polykáním. Tablety se po vložení do úst rychle dispergují ve slinách a mohou být tedy podány bez jakékoliv tekutiny. Tato léková forma kombinuje výhody pevných a tekutých lékových forem. Z hlediska pevných lékových forem je to především snadná aplikace a přesná dávka, z hlediska tekutých rychlá absorpce léčiva^{1,2,3}.

Tablety dispergovatelné v ústech se vyrábějí např. lyofilizací nebo přímým lisováním. K jejich výrobě metodou přímého lisování se často používají směsná suchá pojiva. Ta mají oproti klasickým suchým pojivům několik výhod, mezi které se řadí například zlepšená sytnost a lisovatelnost, dále také multifunkčnost. Obsahují více pomocných látek, které se do sebe navzájem začleňují během výrobního procesu zvaného „co-processing“. Častou složkou směsných suchých pojiv pro ODT bývá mannitol a různé typy rozvolňovadel^{4,5}.

Příkladem takového směsného suchého pojiva je Disintequik[®] ODT, který obsahuje mannitol, krospovidon, laktosu a dextrosu⁶. Studium tabletovin a tablet z této látky v kombinaci s mazadly se stalo náplní této práce.

4. Teoretická část

4.1 Tablety dispergovatelné v ústech

Tablety dispergovatelné v ústech (ODT) jsou podle Českého lékopisu 2017 neobalené tablety, které se po vložení do úst rychle dispergují ještě před jejich spolknutím. Lékopis je označuje jako perorální tablety dispergovatelné v ústech, které se rozpadají do 3 minut²². Centrum pro hodnocení a výzkum léčiv (The centre for Drug Evaluation and Research, CDRE) spadající pod americký úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) definuje ODT jako pevnou lékovou formu obsahující léčivé látky, která se při vložení na jazyk rychle rozpadá, obvykle v řádu sekund⁷.

Tablety dispergovatelné v ústech se po vložení do úst rychle dispergují ve slinách a jsou následně spolknuty bez potřeby vody nebo jiné tekutiny. K dispergaci dojde do několika sekund, nejdéle však do jedné minuty. Tato léková forma je vhodná především pro pediatrické a geriatrické pacienty, kteří mají problém se žvýkáním, pro mentálně nemocné, nespolupracující pacienty a pro lidi, kteří jsou upoutáni na lůžko nebo mají anatomicky změněný hrtan nebo jícen. Jsou přínosem také pro ty, kteří jsou zaneprázdněni nebo často cestují a nemají přístup k vodě. Tablety dispergovatelné v ústech zlepšují compliance pacientů^{1,2}.

Hlavní výhodou ODT je, že mohou být podávány bez vody, kdekoliv a kdykoliv. Tato léková forma kombinuje výhody pevných lékových forem vzhledem ke stabilitě a výhody tekutých lékových forem vzhledem k biologické dostupnosti¹. Díky ODT je vnímání léků pacienty zlepšeno, protože vyvolávají chladivý pocit v ústech a sladkou chuť místo hořké, díky použitým pomocným látkám⁸.

Tablety dispergovatelné v ústech mají i své nevýhody. Pacienti, kteří produkují málo slin, mohou mít problém s aplikací². Tablety mají často nedostatečnou pevnost a musí se s nimi zacházet opatrně¹. Jsou také hygroskopické, musejí být tedy uchovávány v suchu a vyžadují speciální obaly pro zachování stability⁸. Tablety

mohou v ústech zanechávat i nepříjemnou chuť a zrníčka, pokud nejsou řádně připraveny¹.

Kategorie léčiv, které kandidují na použití v ODT, jsou různorodé. Léčiva však musí splňovat základní podmínky – musí být stabilní ve slinách a vodě, měla by být alespoň částečně neionizovaná v pH dutiny ústní, aby mohla prostoupit ústní sliznicí, a musí mít schopnost difundovat do epitelu v horní části gastrointestinálního traktu. Mohou se použít léčiva v dávce do 50 mg, která mají malou nebo střední molekulovou hmotnost a delší biologický poločas. Používají se léčiva na kardiovaskulární chronická onemocnění, ale i léčiva užívaná pouze při akutní potřebě, jako jsou analgetika, antihistaminika nebo léčiva na erektilní dysfunkci². Dále jsou pro vývoj ODT zkoumány antiulcerózní léčiva, hypnotika a sedativa, antipsychotika, antidepressiva, antiparkinsonika, antiemetika a antimigrenika^{3,9}.

V biologické dostupnosti léčiva se tablety dispergovatelné v ústech liší od klasických tablet. U klasických tablet je čas kontaktu léčiva s ústní sliznicí minimální, většina absorpce se odehrává v žaludku a ve střevě. U ODT je biodostupnost vyšší, protože se část léčiva vstřebává již v ústech, hltanu a jícnu, díky čemuž podléhá léčivo menšímu „first-pass“ efektu. Zároveň dojde k rychlému nástupu účinku. Zbytek léčiva se vstřebává v gastrointestinálním traktu rychleji, protože je již dispergováno ve slinách^{1,2}. Díky zvýšené biodostupnosti se mohou podávat menší dávky léčiva a snížit se tím nežádoucí účinky⁴.

Aby se tablety dispergovatelné v ústech rychle rozpadaly, musí voda co nejrychleji vstoupit do matrix tablety. Je tedy snaha o vytvoření co nejvíce porézní struktury. Do tablet musí být přidána vhodná rozvolňovadla nebo ve vodě vysoce rozpustné pomocné látky. Existuje více mechanismů, díky kterým se tablety rozpadnou a následně vzniká roztok nebo suspenze⁸. Předpokládá se, že na rozpadu tablet se podílí více mechanismů najednou¹⁰. Tyto mechanismy jsou podrobně popsány v kapitole 4.2.1.

4.1.1 Technologie přípravy tablet dispergovatelných v ústech

Technologie používané pro přípravu ODT jsou lyofilizace (mrazové sušení), přímé lisování, tvarování, sublimace, sprejové sušení a extruze⁴.

I. Lyofilizace (mrazové sušení)

Lyofilizace je jedna z prvních metod používaných k přípravě ODT, kde voda po zmrazení sublimuje z produktu. Touto technikou vzniká vysoce porézní amorfní struktura, která se rychle zpětně rozpouští^{1,4}. Ideálními vlastnostmi léčiva pro proces lyofilizace jsou malá rozpustnost ve vodě, jemné částice a dobrá stabilita vodných suspenzí⁷. Hlavní nevýhodou této metody je nákladnost a časová náročnost. Produkty jsou křehké a málo stabilní za zátěžových podmínek, tudíž nemohou být na přípravky použity klasické obaly¹. Dalším nedostatkem je rozsáhlé použití sacharidů a polyolů, které omezují použití u chronicky nemocných pacientů a u léků s více dávkami, kvůli jejich omezenému dennímu příjmu zejména u diabetických, pediatrických a obézních pacientů¹¹. Patentovanými technologiemi využívajícími lyofilizaci jsou Zydis[®], Quicksolv[®], Lyoc[®], NanoCrystal[®] nebo LyoPan^{®12,13,14}.

Zydis[®]

Tato technologie byla první na farmaceutickém trhu. Zajišťuje rychlý rozpad tablety a zvýšenou biologickou dostupnost¹². Tableta se disperguje na jazyku za méně než tři sekundy⁴. Díky technologii je zajištěna konzervace, protože konečné množství vody v produktu je tak malé, že nemůže dojít k mikrobiálnímu růstu⁷. Ideálními léčivy pro výrobu tablet touto technologií jsou chemicky stabilní léčiva nerozpustná ve vodě s malými částicemi (pod 50 μm)⁴. Zydis technologie se využívá například u oxazepamu, lorazepamu, loperamidu a enalaprilu¹⁰. Nevýhodou je finanční a časová náročnost a nízká stabilita při vyšších teplotách a vlhkosti^{7,12}. Pro výrobu může být použito maximálně 400 mg ve vodě nerozpustných léčiv nebo 60 mg ve vodě rozpustných léčiv⁷. Produkty jsou baleny do blistrů, aby se chránily před vlhkostí⁷.

Matrice je tvořena ve vodě rozpustnými sacharidy (např. mannitol nebo sorbitol), které zajišťují krystalinitu, pevnost a zlepšují chuť, a polymery (např.

želatina, dextran, algináty) pro zajištění pevnosti a pružnosti. Dále jsou použity stabilizátory (např. glycin), které zajišťují, že se produkt nevysráží během výroby nebo uchovávání. Používají se také flokulační činidla (např. xantanová klovatina, arabská guma), která zajišťují rovnoměrné rozptýlení částic léčiva, konzervanty (např. parabeny) zabraňující mikrobiální kontaminaci nebo látky, které zvyšují permeabilitu sliznice (např. laurylsíran sodný). V neposlední řadě se používají také pufry (např. citráty) nebo přísady ovlivňující vůni a chuť pro zlepšení compliance pacientů^{4,7,10}.

QuickSolv[®]

Tablety připravené touto technologií se velmi rychle rozpadají. Oproti jiným technologiím využívajícím lyofilizaci jsou tablety odolnější vůči mechanickému poškození, i přes vysokou porozitu je jejich struktura silná. Technologii QuickSolv lze použít pouze pro malá množství léčiva. Matrice obsahuje želatinu, pektin a/nebo sójovou vlákninu, mannitol a jednu nebo více aminokyselin (např. glycin)¹³.

Lyoc[®]

Lyoc technologie je jedna z prvních, která byla uvedena na trh. Tablety připravené touto metodou jsou vysoce porézní a rozpadají se během dvou až dvaceti sekund. Někdy se používá velké množství plniva (mannitol) nebo polymerů k zvýšení viskozity a homogenity suspenze nebo emulze. Nepoužívají se žádná organická rozpouštědla, proto je tato metoda šetrná k životnímu prostředí a levná. Množství použité účinné látky se může pohybovat od 500 µg do 500 mg¹³.

NanoCrystal[®]

Při této technologii se využívají částice menší než 2 µm. Tím, že se sníží velikost částic, se zvětší povrch a zrychlí rozpad tablet. Produkty vyrobené touto technikou mají lepší farmakokinetiku, jsou nákladově efektivní a stabilní, lze na ně tedy použít klasické obalové materiály. Tato metoda se hodí především pro silně účinné nebo nebezpečné látky, protože je málo výrobních kroků (může být vynecháno mísení, granulace a tabletování), při kterých dochází k prašnosti produktu. Mohou se používat i pouze malá množství léčiva, protože ztráty během výroby jsou zanedbatelné. Pro technologii NanoCrystal lze použít účinné látky až do hmotnosti

200 mg v jedné tabletě. Používají se pomocné látky, které nejsou citlivé na vlhkost. Příkladem léčiv, která využívají této technologie jsou fenofibrát nebo megestrol^{10,13}.

LyoPan®

Technologie LyoPan snižuje náročnost na množství vody použité při výrobě o 40–70 %. Tím se zmenšuje časová a energetická náročnost lyofilizace. Do blistrů se dávají jak látky v pevném skupenství, tak i látky v roztoku. Účinná složka může být obsažena v obou. Roztok vyplňuje prostory mezi pevnými částicemi a obsahuje pojivo, které zajišťuje pevnost tablet. Touto metodou vzniká po mrazovém sušení trojrozměrná síť se zachycenými pevnými částicemi, což zajišťuje pevnost tablet¹⁴.

II. Přímé lisování

Přímé lisování je nejjednodušší a nejefektivnější technika k přípravě tablet, především díky nízkému počtu kroků potřebných k výrobě. Rozpad a rozpustnost přímo lisovaných tablet závisí na kombinaci rozvolňovadel, ve vodě rozpustných složek a případně šumivých látek. Šumivé přísady produkují oxid uhličitý, což zrychluje rozpad tablety. Při přípravě ODT přímým lisováním se používají často cukerné složky (například dextrosa, fruktosa, maltosa, mannitol, sorbitol a další), které zajistí vysokou rozpustnost ve vodě a příjemnou chuť. Tato metoda je považována za nejlepší pro přípravu ODT, protože se tablety díky nízké vlhkosti a absenci pojiv při výrobě rychleji rozpadají. Navíc je účinná látka stabilnější^{1,7,10}. Metodu přímého lisování využívají například technologie Orasolv®, Durasolv®, Wowtab®, FlashTab®, FastMelt®, MultiFlash®, Ziplet® nebo technologie firmy Daiichi^{12,14}.

Orasolv®

U této technologie je upravována chuť účinné látky. Používají se šumivé přísady, díky kterým se účinné látky rozptýlí ve slinách a zajistí příjemný pocit v ústech. Lisovací tlak je nízký, aby se tablety rychleji rozpadaly. Hlavní nevýhodou je malá mechanická odolnost. Vyrobené tablety jsou měkké a drobné, proto jsou baleny do speciálních obalů nazývaných PakSolv, které zabraňují vertikálnímu

pohybu tablet a zároveň je chrání proti světlu a vlhkosti. U Orasolv technologie může být použito vysoké množství účinné látky^{4,7,10}.

Durasolv®

Technologie Durasolv vychází z technologie Orasolv. Výsledné tablety připravené touto metodou obsahují účinné látky, kluzné látky (např. stearan hořečnatý) a nepřímo lisovatelná plniva. Tato plniva (např. dextrosa, mannitol, sorbitol, laktosa a sacharosa) mají velikost částic mezi 20–65 μm (u přímého lisování je to přes 100 μm) a tvoří 60–95 % obsahu tablety. Zajišťují rychlé rozpouštění (tablety se rozpustí do 60 sekund) a zabraňují pocitu zrněk písku v ústech. Do tabletoviny může být přidáno více kluzných látek než u klasických tablet (1–2,5 %). Tablety mají větší pevnost a mechanickou odolnost než tablety vyrobené technikou Orasolv, protože se k lisování používá vyšší lisovací síla. Mohou být tedy baleny do klasických obalů. K výrobě může být použito množství účinné látky do 500 mg, jak u látek rozpustných ve vodě, tak i u látek ve vodě nerozpustných^{4,10,12,14}.

Wowtab®

Wow je zkratka pro „Without water“ – bez vody. Účinná látka je smíchána se špatně lisovatelnými sacharidy (např. některé formy mannitolu, laktosy, glukosy, sacharosy), které zajišťují rychlé rozpuštění tablety, a granulována s dobře lisovatelnými sacharidy (např. maltosa, sorbitol, maltitol). Následně je směs lisována do tablet za nízkého lisovacího tlaku. Tím se formují pevné tablety, které se mohou skladovat v klasických obalech a rychle se rozpadají. Nelze použít pouze jeden sacharid, který by zajistil pevnost i rychlý rozpad zároveň. Wowtab technologie zatěžuje životní prostředí méně než technologie Orasolv. Nevýhodou je, že se biodostupnost výrazně nemění k lepšímu^{7,8,10,14}.

FlashTab®

Při této metodě jsou používány účinné látky ve formě mikrokrytalů. Ty mohou být připraveny koacervací, mikroenkapsulací a extruzí/sféronizací. K přípravě tablet se používají pomocné látky jako je škrob, celulóza nebo přímo lisovatelné cukry, které zajišťují pevnost tablet, rozpadavost a bobtnání^{7,14}.

FastMelt®

Tablety připravené metodou FastMelt obsahují šumivou složku, díky níž se léčivo uvolní do 30 sekund¹⁴.

Multiflash®

Tablety se touto technologií připravují z obalených mikrogranulí a ze základu, který se rychle rozpadá. Díky různě obaleným mikrogranulím může být zajištěno řízené uvolňování léčiva¹⁴.

Technologie firmy Daiichi

Během výroby se mění skupenství některých složek, což je dosaženo použitím pomocných látek, které tají při nízkých teplotách (např. xylitol, trehalosa). Směs se zahřívá na teplotu přes 90 °C, čímž vznikají tablety s vysokou pórovitostí a pevností¹⁴.

Ziplet®

Při technologii se využívá anorganické látky, která je nerozpustná ve vodě, a jednoho nebo více rozvolňovadel. Lze přidat léčivo rozpustné i nerozpustné ve vodě¹⁴.

III. Tvarování

Tablety připravené tvarováním se rozpadají rychle a mají příjemnou chuť. Účinné látky se ve většině případů vstřebávají přes mukózu dutiny ústní⁷. K této metodě se používají obvykle rozpustné složky jako jsou například sacharidy. Ty zajišťují příjemný pocit v ústech a lepší rozpad tablet. Zároveň mají ale malou mechanickou pevnost, tudíž dochází k oděru a lámání tablet při manipulaci s nimi⁴. Tvarování je na rozdíl od lyofilizace jednodušší pro výrobu ve velkém. Jsou dva typy tohoto technologického postupu – metoda tvarování lisováním zvlhčené tabletoviny a metoda tavení¹.

Metoda lisování zvlhčené tabletoviny se provádí zvlhčováním prášku vodným alkoholickým rozpouštědlem a následným formováním vlhké směsi do tablet za nízkého lisovacího tlaku. Rozpouštědlo se poté odpařuje za atmosférického tlaku a dochází k vysušení. Protože je lisovací tlak nižší než při lisování klasických tablet, vznikají tablety s vysokou porozitou, které zvyšují rozpustnost a rozpad tablet^{1,4}.

Druhou metodou tvarování je tavení, které zahrnuje přípravu suspenze, která obsahuje léčivo, agar a cukr (například mannitol nebo laktosu). Suspenze se poté nalije do blistrů, kde tuhne při pokojové teplotě. Vzniká gelovitá struktura, která se následně suší při 30 °C ve vakuu. Je třeba přidat pojivo, které zvyšuje mechanickou pevnost tablet¹.

Technologie využívané při tvarování jsou například technologie firmy Takeda, technologie firmy Nippon Shinyaku, technologie firmy Novartis Consumer Health[®] nebo technologie FlashDose^{®14}.

Technologie firmy Takeda

Technologie využívá metodu lisováním zvlhčené tabletoviny, která obsahuje léčivou látku a směs škrobů a cukrů. Výsledné tablety jsou pórovité a dostatečně pevné, rozpadají se během třiceti až padesáti sekund¹⁴.

Technologie firmy Nippon Shinyaku

Tablety se lisují ze zvlhčené tabletoviny. Ta obsahuje léčivou látku a cukry rozpustné ve vodě. Tablety se rozpadají do třiceti sekund¹⁴.

Technologie firmy Novartis Consumer Health[®]

Tato technologie spočívá v metodě tavení. Dá se použít pouze pro tablety s nízkou hmotností a malou dávkou léčiva. Tento postup využívá vypaření rozpouštědla při sníženém tlaku, zvýšené teplotě nebo mikrovlnném sušení¹⁴.

FlashDose[®]

FlashDose technologie využívá sacharidy (např. sacharosa, dextrosa, laktosa, fruktosa), které se během tavení přeměňují na vláknitou strukturu. Po rozdrčení se

spolu s léčivou látkou ve formě prášku nebo obalovaných mikročástic a s pomocnými látkami lisuje. Lze použít větší množství léčivé látky, která ale musí být stálá při vyšších teplotách a odolná vůči vlhkosti. Tablety mají velký povrch, který zajišťuje rychlé rozpuštění^{12,14}.

IV. Další metody

Sublimace

Při výrobě tablet metodou sublimace se využívá těkavých látek, které jsou spolu s ostatními složkami lisovány do tablet. Tyto látky poté sublimují, čímž vzniká vysoce porézní matrice. Tablety vyrobené touto technikou se obvykle rozpadají během deseti až dvaceti sekund. Jako těkavá látka se používá například uhličitan amonný, hydrogenuhličitan amonný, kyselina benzoová, kafr, naftalen, urea a další¹.

Sprejové sušení

Sprejové sušení je metoda, při které se roztok, suspenze, disperze nebo emulze přeměňují z tekutého stavu na pevnou formu. K tomu dochází ve čtyřech krocích. Prvním je atomizace, kdy se tekutina přemění na kapičky, které přichází v druhém kroku do kontaktu s horkým suchým plynem. Tím se kapalina rychle vypaří a vznikají suché částice, které se v poslední fázi filtrují¹⁵. Touto metodou se produkují vysoce porézní a jemné prášky⁴. Ty se poté lisují do tablet, které se rychle rozpadají a rozpouštějí¹.

Extruze

Metoda extruze spočívá ve zvlhčování aktivní směsi za použití rozpouštědel. Jako rozpouštědlo se používá směs ve vodě rozpustného polyethylenglykolu a methanolu. Zvlhčená směs se protlačí extrudérem a vzniknou válcovité částice, ze kterých se následně lisují tablety¹.

4.1.2 Směsná suchá pojiva pro tablety dispergovatelné v ústech

Směsná suchá pojiva se objevila ve farmaceutickém průmyslu v 80. letech 20. století. Vyrábějí se metodou „co-processingu“, neboli spoluzpracováním, kdy se kombinují dvě nebo více pomocných látek, čímž vznikají produkty s lepšími vlastnostmi než cestou pouhého smísení jednotlivých složek. Toho je dosaženo začleňováním částic jedné složky do částic jiné. Během „co-processingu“ se mění fyzikální vlastnosti pomocných látek beze změny jejich chemické struktury. Cílem je zlepšení vlastností pomocných látek a zároveň potlačení špatných vlastností jednotlivých komponent. Směsná suchá pojiva spojují výhody vlhké granulace a přímého lisování^{5,15,16}.

Výhody směsných suchých pojiv^{5,15}:

- Lepší tokové vlastnosti
- Lepší lisovatelnost
- Vyšší diluční potenciál
- Snížená citlivost k mazadlům
- Snížení počtu mísících kroků
- Snížení nákladů na výrobu tablet a zkrácení výrobního procesu

Hlavní nevýhodou směsných suchých pojiv je pevně daný poměr pomocných látek, který nemusí být ideální pro určité léčivo nebo jeho dávku v tabletě. Směsná suchá pojiva nejsou dosud uvedena v lékopisu¹⁵.

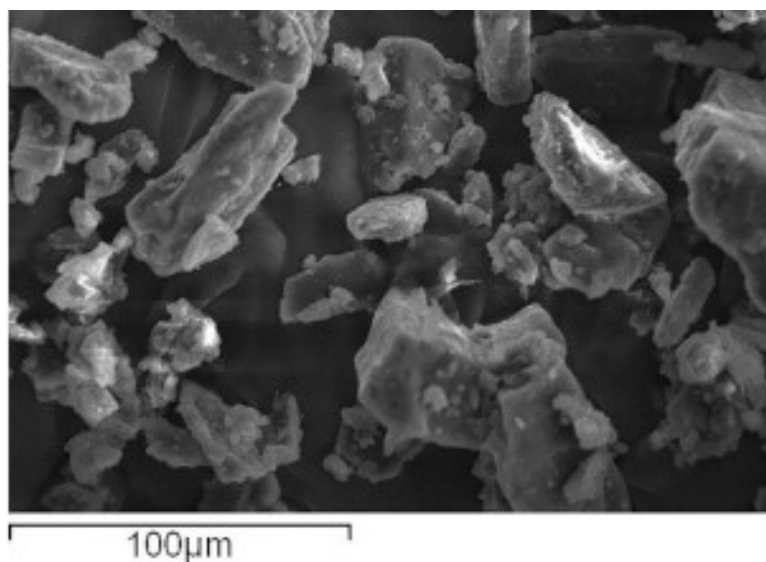
Mezi metody „co-processingu“ patří sprejové sušení, vypařování rozpouštědel, krystalizace, extruze taveniny a granulace. Při sprejovém sušení se rozstříkuje roztok, suspenze, emulze nebo disperze ve formě kapének do horkého suchého plynu, kde dochází k rychlému vypařování rozpouštědla a vznikají suché částice ve formě prášků, granulí nebo aglomerátů. Metoda vypařování rozpouštědel se odehrává v tekutině, která je nemísitelná s těkavým rozpouštědlem, ve kterém se rozpustí pomocné látky. Po smísení obou roztoků vznikají částice mikronové velikosti, které se po odpaření rozpouštědla získávají v suspenzi nebo se izolují jako prášek. Metodou krystalizace se získávají pevné krystaly, které se vysrážejí z přesyceného roztoku, taveniny nebo

plynu. Další metodou je extruze taveniny, při které se tvoří pelety z taveniny, která je protlačována extrudérem obsahující otvor pro tvarování materiálu. Granulace je proces, při kterém vznikají granula (zrníčka). Používá se vlhká nebo suchá granulace, přičemž vlhká je preferována¹⁵.

Příkladem směsných suchých pojiv je například Ludiflash[®] obsahující mannitol, povidon, krospovidon a polyvinylacetát, Pharmaburst[®] skládající se z mannitolu, škrobu, krospovidonu, sodné soli kroskarmelosy a koloidního oxidu křemičitého, nebo F-MELT[®], který obsahuje mannitol, xylitol, síran vápenatý, krospovidon a aluminometasilikát hořečnatý. Dalším zástupcem je také Disintequik[®] ODT, který je studován v této práci¹⁵.

4.1.2.1 Disintequik[®] ODT

Disintequik[®] ODT je příkladem směsného suchého pojiva vyrobeného firmou Sheffield Bio-Science sídlící v Norsku, která je součástí firmy Kerry Inc., USA. Je připraven „co-processingem“ a je určen pro přímé lisování tablet dispergovatelných v ústech. Je to bílý prášek bez zápachu s nepravidelným tvarem částic (viz obr. č. 1)^{6,17,18}.



Obr. č. 1: Zobrazení Disintequiku[®] ODT pomocí rastrovacího elektronového mikroskopu¹⁸

Disintequik® ODT obsahuje⁶:

- Mannitol – hlavní složka
- Krospovidon
- Laktosa monohydrát
- Dextrosa monohydrát

Přesné procentuální zastoupení složek výrobce neuvádí.

Laktosa, dextrosa a mannitol plní funkci suchého pojiva, mannitol zajišťuje navíc příjemný pocit v ústech. Krospovidon je rozvolňovadlo a způsobuje rychlý rozpad tablety⁶.

Samostatný Disintequik® ODT použitý při přímém lisování vykazuje víčkování a laminaci tablet. To je způsobeno interakcí mezi částicemi látky a razidly z důvodu přítomnosti laktosy, která je hůře lisovatelná. Aby nedocházelo k víčkování a laminaci, přidávají se do tabletoviny mazadla, která snižují tření mezi částicemi a maticí¹⁸.

<u>Distribuce velikosti částic⁶:</u>	> 425 μm	do 5 %
	> 180 μm	do 10 %
	> 45 μm	20–45 %

4.2 Rozvolňovadla

Rozvolňovadla jsou pomocné látky přidávané do tabletoviny, které zajišťují, aby se tableta po kontaktu s tekutinou rozpadla. Tím, že se rozpadne, se zvětší povrch a účinná látka se uvolní a vstřebá rychleji. V nejlepším případě by měla být tableta rozbita až na prášek, ze kterého byly případně připraveny granule. Rozvolňovadla jsou typicky hydrofilní materiály obsahující hydrofilní koloidní maticí, která je nerozpustná při pH žaludku. Některá rozvolňovadla mají vysokou afinitu k vodě a některá jsou hygroskopická, ale všechna jsou nerozpustná ve vodě^{19,20,21}.

Rozvolňovadla působí proti pojivům použitým v tabletách a fyzikálním silám vzniklým při lisování. Čím jsou pevnější vazby mezi částicemi, tím lepší musí být použita rozvolňovadla. Rozvolňovadla se mohou přidat jak intragranulárně, tak extragranulárně. Lepších výsledků je dosaženo, když jsou použita oběma způsoby. Při použití rozvolňovadel intragranulárně se jejich účinnost snižuje kvůli vlhčení a sušení při procesu granulace²⁰. Neexistuje univerzální rozvolňovadlo, závisí například na množství účinné látky nebo na kompatibilitě s dalšími složkami. Rozvolňovadla se dělí na klasická (tradiční) a na superrozvolňovadla¹⁹.

Tradiční rozvolňovadla¹⁹

Tradiční rozvolňovadla jsou rozvolňovadla, která se používala před objevením superrozvolňovadel. Jsou méně efektivní a musí být použita ve vyšší koncentraci.

Příklady:

- škroby
- kyselina alginová
- iontoměničové pryskyřice – polyakrylát draselný

Superrozvolňovadla¹⁹

Termín superrozvolňovadla se používá od 70. let 20. století, kdy se objevil první zástupce této skupiny – sodná sůl glykolátu škrobu. Superrozvolňovadla jsou nová generace rozvolňovadel, která jsou efektivnější a do tabletoviny se jich dává méně než klasických rozvolňovadel (v rozmezí 1–10 % z celkového obsahu tablet). Hojně se využívají při přímém lisování tablet.

Příklady:

- sodná sůl glykolátu škrobu
- sodná sůl kroskarmelosy
- krospovidon

Další látky¹⁹

Protože tradiční rozvolňovadla i superrozvolňovadla mají své nevýhody (například inkompatibility), zavedly se do praxe další látky.

Příklady:

- mikrokystalická celulóza
- málo substituovaná hydroxypropylcelulóza
- xylan
- xanthan SM

4.2.1 Mechanismy působení rozvolňovadel

Různá rozvolňovadla působí různými mechanismy, přičemž jedna látka může mít více mechanismů účinku. Předpokladem pro rozvolňovadla je jejich interakce s vodou nebo vodným médiem¹⁹.

Mezi hlavní mechanismy patří bobtnání, pórovitost a vzlínání kapaliny, deformace a elektrické odpuzivé síly mezi částicemi²⁰.

Bobtnání

Některá rozvolňovadla (např. škrob) po kontaktu s vodou bobtnají, tím se překoná přilnavost ostatních látek ve směsi a tableta se rozpadá. Míra bobtnavosti závisí na složení tabletoviny, struktuře částic a zesíťování^{19,20,21}.

Pórovitost a vzlínání kapaliny

Póry v tabletě vytvářejí „cestičky“ pro penetraci tekutiny do tablet. Pórovitost zajišťují částice rozvolňovatel. Tekutina je vtažena do tablety kapilární akcí, dojde k přerušení vazeb mezi částicemi a tím k rozpadu tablety^{10,21}.

Deformace

Během lisování je tabletovina podrobena vysokému tlaku (v řádu MPa). Například zrnka škrobu jsou výrazně elastická a po deformaci nižším tlakem se vrací

zpět do původního stavu. Při použití vyšších tlaků se zrnka deformují trvaleji, hromadí se v nich energie a elastická fáze je méně výrazná. Poté, co začne voda pronikat do tablety, se zrnka začnou vracet do původního stavu a tím dojde k rozpadu tablety. Podobně se to děje i u sodné soli kroskarmelosy^{19,20}.

Elektrické odpudivé síly mezi částicemi

Některé látky (např. škrob) se ve vodě rozptylují, protože se jejich částice navzájem odpuzují. Tím dochází k rozpadu tablety. Tento jev může být spojen po kontaktu s vodou s přerušováním vazeb, které drží tabletu pohromadě. Je tedy považován spíše za pomocný mechanismus^{10,21}.

4.2.2 Krospovidon

Strukturní vzorec: $(C_6H_9NO)_n$

CAS: 9003-39-8

Krospovidon je zesíťovaný polyvinylpyrrolidon (homopolymer N-vinyl-2-pyrrolidin-2-onu). Je to bílý až žlutobílý prášek nebo vločky, prakticky nerozpustný ve vodě, 96% ethanolu a dichlormethanu. Je bez chuti, bez zápachu a je hygroskopický. Uchovává se v suchu a chladu ve vzduchotěsných obalech^{22,23}.

Krospovidon je získáván polymerací povidonu, který se vyrábí z acetyleny, formaldehydu a amoniaku přes butyrolakton a vinylpyrrolidon. Z toho důvodu mohou být v krospovidonu stopy formaldehydu a peroxidů, což může způsobovat inkompatibilitu¹⁹.

Nejčastěji se používá jako superrozvolňovadlo v tabletách. Působí na principu bobtnání a vzlínání kapaliny. Pro tablety připravené přímým lisováním se používá v koncentraci 2–5 %. Použití většího množství by mohlo vést k drobení a malé pevnosti tablet. Důležitá je velikost částic krospovidonu, větší částice zaručují rychlejší rozpad. Je vysoce porézní, velmi dobře lisovatelný a netvoří gel ani při vysokých koncentracích. Dále je možné jeho využití pro zvýšení rozpustnosti málo rozpustných látek^{19,20,21,23}.

4.3 Mazadla

Mazadla jsou nedílnou součástí tablet, kde snižují tření při lisování mezi částicemi a stěnou matrice. Zároveň je tření snižováno i mezi částicemi navzájem, čímž se zlepšují tokové vlastnosti tabletoviny. Navíc mazadla zlepšují vysunutí tablet z matrice po vylisování. Při výrobě tablet a tobolek se používají v nízkých koncentracích (0,25–5 % obsahu). Většina mazadel je chemicky inertních, bez chuti a zápachu. Měla by být netoxická, kompatibilní s účinnou látkou a ostatními pomocnými látkami a jejich šarže by se neměly moc lišit. Nejčastěji se využívá stearan hořečnatý a kyselina stearová^{24,25}.

Výběr mazadla a jeho koncentrace v tabletovině ovlivňuje lisovatelnost, pevnost tablet, dobu rozpadu a biologickou dostupnost léčiva²⁵. Nízká koncentrace mazadla způsobí lepení na matrici, vysoká koncentrace může snížit pevnost tablet a prodloužit dobu rozpadu, případně disoluci²⁴.

4.3.1 Stearylfulmarát sodný

Sumární vzorec: C₂₂H₃₉NaO₄

Molekulová hmotnost: 390,5

CAS: 4070-80-8

Stearylfulmarát sodný je chemicky natrium-oktadecyl-(E)-butendioát. Je to jemný bílý prášek, který obsahuje shluky částic o průměru 5–10 μm. Je prakticky nerozpustný ve vodě, acetonu a bezvodém ethanolu a těžce rozpustný v methanolu. Vyskytuje se v přírodě v mnoha potravinách^{22,28}.

Při pokojové teplotě je stabilní po dobu tří let, pokud je uchovávan v nádobách z jantarového skla s polyethylenovým šroubovacím uzávěrem. Bývá skladován v dobře uzavřených nádobách na suchém a chladném místě²⁸.

Je využíván především jako mazadlo v tabletách. Používá se v koncentraci od 0,5 % do 2 % celkového obsahu tablety. Má využití i v potravinářství²⁸.

Stearyl fumarát sodný se vyskytuje ve dvou polymorfních formách. První z nich jsou ploché kruhové částice, které se využívají jako mazadlo. Druhou formou jsou jehličkovité krystaly²⁸.

4.3.2 Stearan hořečnatý

Strukturní vzorec: $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COO}]_2\text{Mg}$

Molekulová hmotnost: 591,24

CAS: 557-04-0

Stearan hořečnatý je jemný, světle bílý, hydrofobní a na omak mastný prášek, který je nerozpustný ve vodě a bezvodém ethanolu. Český lékopis 2017 ho popisuje jako „směs hořečnatých solí tuhých mastných kyselin rostlinného nebo živočišného původu.“ Obsahuje především magnesium-distearát a magnesium-dipalmitát v proměnlivých množstvích, obsah hořčíku se pohybuje mezi 4 a 5 % (jako vysušená látka)^{22,26}.

Je stabilní a uchovává se v suchu a chladu ve vzduchotěsných obalech. Je inkompatibilní se solemi železa a silnými kyselinami a zásadami. Nemůže být použit v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou a některými vitamíny²⁶.

Stearan hořečnatý je využíván v kosmetickém, potravinářském a farmaceutickém průmyslu. Nejčastěji se používá jako mazadlo v tabletách v koncentraci od 0,25 % do 5 %. Podaný perorálně ve vysokých koncentracích působí jako laxativum a může podráždit sliznici²⁶.

Fyzikální vlastnosti stearanu hořečnatého mohou být odlišné u různých výrobců. Různé šarže se mohou lišit velikostí částic a povrhu, krystalickou strukturou, obsahem vlhkosti a zastoupením mastných kyselin²⁶.

4.3.3 Stearan vápenatý

Strukturní vzorec: $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COO}]_2\text{Ca}$

Molekulová hmotnost: 607,03

CAS: 1592-23-0

Stearan vápenatý je jemný, bílý, na omak mastný prášek se slabým charakteristickým zápachem. Je prakticky nerozpustný ve vodě a 96% ethanolu. Skládá se z vápenatých solí různých mastných kyselin, především kyseliny stearové a palmitové. Obsah vápníku se pohybuje mezi 6,4 a 7,4 % (u vysušené látky)^{22,27}.

Stearan vápenatý je stabilní a uchovává se v suchu a chladu v dobře uzavřených nádobách. Je inkompatibilní se silnými oxidačními činidly, anorganickými a organickými kyselinami a s aminy s malou molekulovou hmotností²⁷.

Využívá se v kosmetickém a potravinářském průmyslu jako emulgátor a stabilizátor, ale především ve farmaceutickém průmyslu jako mazadlo v tabletách v koncentraci 1–2 % z celkové hmotnosti tabletoviny²⁷.

5. Experimentální část

5.1 Použité suroviny

Disintequik® ODT

- směsné suché pojivo obsahující mannitol, krosповidon, laktosu a dextrosu
- Výrobce: Kerry Inc., USA
- Číslo šarže: 1320024772

Lubripharm® SSF

- stearyl fumarát sodný
- SPI Pharma, Francie
- Číslo šarže: 07F119

Stearan vápenatý

- Dodavatel: Zentiva Group a.s.
- Číslo šarže: 090112

Stearan hořečnatý

- Výrobce: Acros organics, USA
- Číslo šarže: A011241701

5.2 Použité přístroje

Analytické váhy AND HR-120

- Výrobce: A & D Company, Limited, Japonsko
- Váhy mají citlivost 0,0001 g a váživost do 120 g.

Digitální váhy KERN 440-33N

- Výrobce: GOTTL KERN & SOHN GmbH, SRN
- Váhy mají citlivost 0,01 g a váživost do 200 g.

Mísící krychle KB 15S

- Výrobce: Erweka GmbH, SRN
- Mísící krychle má objem 3,5 litru, je zhotovena z nerezové oceli a má nastavitelnou rychlost otáček. Krychle je umístěna na pohonné jednotce Erweka AR 401.

Přístroj na hodnocení sypnosti ERWEKA GT

- Výrobce: Erweka GmbH, SRN
- Přístroj měří sypný úhel, rychlost vytékání otvorem metodou měření hmotnosti odsypaného prášku za určený čas a metodou měření času potřebného k odsypání určitého množství tabletoviny. Součástí přístroje je násypka o velikosti 100 nebo 200 ml, míchadlo nastavitelné na dvě rychlosti otáčení a váhy s citlivostí 0,1 g.

Přístroj na stanovení sypané a setřesné hustoty ERWEKA SVM 102

- Výrobce: Erweka GmbH, SRN
- Přístroj umožňuje vertikální pohyb odměrného válce, díky čemuž lze měřit setřesný objem. Lze nastavit výšku zdvihu a jejich počet za minutu.

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

- Výrobce: Zwick GmbH & Co., SRN
- Zařízení je určeno k lisování tablet. Skládá se z dolní stacionární a horní pohyblivé čelisti. Tablety se lisují ve specifické matici s horním a dolním lisovacím trnem. Zařízení vyvíjí v tahu i tlaku sílu až 50 kN a je propojeno s počítačovým programem testXpert V 9.01, v němž lze nastavit lisovací parametry a vyhodnocovat výstupní data.

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

- Výrobce: K. Schleuniger, Švýcarsko
- Přístroj je používán k měření výšky, průměru tablet a destrukční síly. Zařízení obsahuje pohyblivou a stacionární čelist.

Přístroj na stanovení doby rozpadu tablet a tobolek Erweka ZT 301

- Výrobce: Erweka GmbH, SRN
- Zařízení obsahuje košíček se šesti trubicemi uspořádanými do kruhu, závěsné zařízení na košíčky, kádinku na médium, vodní lázeň a termostatickou jednotku. Přístroj umožňuje vertikální pohyb košíčku rychlostí 32 zdvihů/min, při němž dochází k rozpadu tablet.

5.3 Postup práce

Experimentální práce se skládala z několika kroků. Nejprve byly připraveny tabletoviny, u kterých byla následně hodnocena sypnost, sypná a setřesná hustota. Z tabletovin byly poté vylisovány tablety. Během lisování byl zaznamenáván pomocí programu energetický profil lisovacího procesu a vytlačovací síla. S odstupem minimálně 24 hodin byla hodnocena pevnost tablet v tahu a doba rozpadu. Naměřené hodnoty byly statisticky a graficky zpracovány.

5.3.1 Příprava tabletovin

Celkově bylo připraveno 6 směsí po 50 g. Každá směs obsahovala Disintequik® ODT a tři různá mazadla v koncentraci 0,5 % a 1 %. Použitá mazadla byla stearan hořečnatý, stearan vápenatý a stearyl fumarát sodný. Tabletoviny byly připraveny v mísící krychli, která se otáčela rychlostí 17 otáček/min po dobu 2,5 minut.

5.3.2 Hodnocení tokových vlastností

5.3.2.1 Hodnocení sypnosti

K měření byl použit přístroj na hodnocení sypnosti ERWEKA GT. Sypnost byla hodnocena metodou měření hmotnosti tabletoviny, která se odsypala za 3 sekundy. Metoda je uvedena v Českém lékopisu 2017, v kapitole 2.9.36, Tok prášku²². Byla použita násypka s otvorem 15 mm a míchání bylo nastaveno na rychlost 2. Množství vzorku bylo 40 g. U každého vzorku bylo provedeno 5 měření a vypočítán průměr a směrodatná odchylka.

5.3.2.2 Hodnocení sypné a setřesné hustoty

Hodnocení bylo provedeno metodou uvedenou v Českém lékopisu 2017, v kapitole 2.9.34, Sypná hustota a setřesná hustota prášků²². Byl použit přístroj na stanovení sypné a setřesné hustoty ERWEKA SVM 102.

Nejprve byl zvážěn odměrný válec, do kterého bylo následně nasypáno 50 ml tabletoviny. Po opětovném zvážení byla vypočítána hmotnost tabletoviny. Po 1250 sklepnutích byl u všech tabletovin určen setřesný objem. Měření bylo opakováno třikrát a následně byl vypočítán průměr a směrodatná odchylka.

Hodnota sypné hustoty byla získána z hmotnosti tabletoviny a sypného objemu (50 ml) podle vzorce (1)²²:

$$\rho_{syp} = \frac{m}{V_0} \quad (1)$$

ρ_{syp} sypná hustota [g/ml]

m hmotnost [g]

V_0 sypný objem [ml]

Hodnota setřesné hustoty byla získána z hmotnosti tabletoviny a setřesného objemu podle vzorce (2)²²:

$$\rho_{set} = \frac{m}{V_{1250}} \quad (2)$$

ρ_{set} setřesná hustota [g/ml]

m hmotnost [g]

V_{1250} setřesný objem [ml]

Z hodnot sypné a setřesné hustoty byl spočítán Hausnerův poměr podle vzorce (3)²²:

$$HP = \frac{\rho_{set}}{\rho_{syp}} \quad (3)$$

HP Hausnerův poměr

ρ_{set} setřesná hustota [g/ml]

ρ_{syp} sypná hustota [g/ml]

Hodnoty sypné hustoty, setřesné hustoty a Hausnerova poměru byly zaznamenány do tabulky, včetně průměru a směrodatné odchylky.

5.3.3 Lisování tablet a hodnocení energetického profilu lisování

Lisování tablet probíhalo na přístroji T1-FRO 50 TH. A1K Zwick/Roell, který byl propojený s programem testXpert V 9.01. Nejprve byly v programu nastaveny parametry lisování. Pro každou tabletovinu byly použity lisovací síly 11 kN, 13 kN a 15 kN. Dalšími parametry byly rychlost zkoušky 40 mm/min, předzatížení 2 N a rychlost předzatížení 2 mm/s. Pro lisování tablet byla použita matrice s horním a dolním lisovacím trnem o průměru 13 mm.

Na každou tabletu bylo naváženo $0,5000 \pm 0,0010$ g tabletoviny. Z každé tabletoviny bylo připraveno 48 navážek, 16 pro každou lisovací sílu. Tabletovina byla kvantitativně převedena do předem vyčištěné matrice s dolním trnem. Horní trn byl do matrice vložen až po mírném sklepnutí tabletoviny. Poté byla matrice umístěna do lisovacího prostoru a byl spuštěn proces lisování. Horní pohyblivá čelist lisovacího zařízení se pohybovala směrem k hornímu lisovacímu trnu a vyvíjela na něj tlak. Po dosažení předem zadané lisovací síly se začala čelist vracet zpět do původní polohy a matrice mohla být vyjmuta z lisovacího prostoru. Vylisovaná tableta byla z matrice vysunuta stlačením horního trnu buď pomocí horní čelisti (při měření vytlačovací síly), anebo rukou.

U prvních deseti tablet od každé směsi a lisovací síly byl zaznamenán energetický profil lisovacího procesu pomocí záznamu „síla – dráha“²⁹. Součástí bylo také číselné vyjádření jednotlivých energií lisovacího procesu. U zbylých šesti tablet byla hodnocena vytlačovací síla, která je měřena při vytlačování tablety horním lisovacím trnem, zatímco dolní lisovací trn je odjištěn. Všechny parametry byly zaznamenány do tabulek a byly statisticky zpracovány.

Parametry hodnocené v záznamu „síla – dráha“:

E1 [J] – energie předlisování – energie spotřebovaná na tření mezi částicemi a mezi částicemi a stěnami matrice

E2 [J] – energie plastické deformace – energie spotřebovaná na tvorbu vazeb mezi částicemi (je uložena v tabletě)

E3 [J] – energie elastické deformace – energie uvolněná z tablety při její relaxaci

E_{max} [J] – celková energie lisování – součet energie předlisování, energie plastické deformace a energie elastické deformace (E1 + E2 + E3)

Elis [J] – energie lisování – součet energie plastické deformace a energie elastické deformace (E2 + E3)

Pl [%] – plasticita – vypočítá se podle vzorce (4)³⁰:

$$Pl = \frac{E2}{E2 + E3} \cdot 100 \quad (4)$$

5.3.4 Měření destrukční síly a výpočet pevnosti tablet v tahu

Měření probíhalo na Schleunigerově přístroji pro měření pevnosti a rozměrů tablet Tablet Tester 8M vždy nejméně 24 hodin po vylisování tablet. Zkoušce bylo podrobena 10 tablet od každé lisovací síly a složení. Nejprve byly tablety umístěny do přístroje vertikálně, kdy byla měřena jejich výška. Poté byly vloženy horizontálně pro měření průměru a destrukční síly potřebné k rozdrčení tablet. Průměr tablet nebyl zaznamenáván z důvodu jeho minimálního rozdílu $\pm 0,02$ mm, který spadá do chyby měření přístroje. Proto byl do výpočtu pevnosti tablet zadán jednotný průměr 13 mm,

což je průměr lisovací matrice. Mezi každým měřením byl přístroj očištěn pomocí štětečku.

Pro výpočet pevnosti tablet v tahu byl následně použit vzorec (5)³¹:

$$P = \frac{2F}{\pi dh} \quad (5)$$

P pevnost tablet v tahu [MPa]

F destrukční síla [N]

d průměr tablety [mm]

h výška tablety [mm]

Naměřené hodnoty byly zaznamenány do tabulek a byl spočítán průměr a směrodatná odchylka.

5.3.5 Hodnocení doby rozpadu tablet

Hodnocení doby rozpadu bylo provedeno metodou uvedenou v Českém lékopisu 2017, v kapitole 2.9.1., Zkouška rozpadavosti tablet a tobulek – Zkouška A²². Ke zkoušce byl použit přístroj na stanovení doby rozpadu tablet a tobulek Erweka ZT 301.

Bylo hodnoceno 6 tablet od každé lisovací síly nejméně 24 hodin po vylisování. Do kádinky byla nalita čištěná voda o objemu 750 ml, která byla temperována na teplotu 37±1 °C. Tablety byly umístěny do košíčku, který se vertikálně pohyboval ve vodném médiu. Byl měřen čas od spuštění přístroje do doby, kdy se tableta zcela rozpadla. Mezi každým měřením byla vyměněna čištěná voda a opětovně temperována. Následně byla do tabulek zaznamenána doba rozpadu pro každou tabletu a z hodnot byl spočítán průměr a směrodatná odchylka.

5.3.6 Statistické hodnocení výsledků

Hodnoty sypné a setřesné hustoty, pevnosti tablet v tahu a rozpadu tablet byly statisticky hodnoceny pomocí počítačového programu Microsoft Excel. Energetický profil lisovacího procesu a vytlačovací síla byly statisticky hodnoceny programem testXpert V 9.01 během samotného lisování. Při nejasnosti v rozdílu naměřených hodnot byl použit nepárový t-test na hladině významnosti 0,05.

6. Výsledky

6.1 Vysvětlivky zkratk k tabulkám a grafům

CaSt		stearan vápenatý
DIS ODT		Disintequik ODT
DR	[s]	doba rozpadu
E1	[J]	energie předlisování
E2	[J]	energie plastické deformace
E3	[J]	energie elastické deformace
Elis	[J]	energie lisování (E2 + E3)
E _{max}	[J]	celková energie lisování (E1 + E2 + E3)
F	[N]	destrukční síla
F _v	[N]	vytlačovací síla
h	[mm]	výška tablety
HP		Hausnerův poměr
L		stearyl fumarát sodný (Lubripharm SSF)
LS	[kN]	lisovací síla
M	[g]	odsypaná hmotnost za 3 s
m	[g]	hmotnost
MgSt		stearan hořečnatý
P	[MPa]	pevnost tablet v tahu
Pl	[%]	plasticita
s		směrodatná odchylka
V ₀	[ml]	sytný objem
V ₁₂₅₀	[ml]	setřesný objem
ρ _{set}	[g/ml]	setřesná hustota
ρ _{syp}	[g/ml]	sytná hustota
Ø		průměrná hodnota

6.2 Tabulky

6.2.1 Tokové vlastnosti

Tab. č. 1: Hodnocení sypnosti

Tabletovina	M [g/3 s]	Statistické hodnoty
DIS ODT	6,4	$\bar{\sigma}_M = 6,1$ $s_M = 0,6$
	6,0	
	5,1	
	6,1	
	6,8	
DIS ODT + 0,5 % MgSt	25,4	$\bar{\sigma}_M = 19,2$ $s_M = 4,4$
	20,2	
	15,6	
	20,4	
	14,3	
DIS ODT + 1 % MgSt	20,9	$\bar{\sigma}_M = 20,5$ $s_M = 5,3$
	15,5	
	27,7	
	23,0	
	15,2	
DIS ODT + 0,5 % CaSt	21,7	$\bar{\sigma}_M = 24,8$ $s_M = 3,3$
	26,1	
	22,4	
	29,9	
	23,7	
DIS ODT + 1 % CaSt	25,3	$\bar{\sigma}_M = 31,3$ $s_M = 4,9$
	35,2	
	37,1	
	27,7	
	31,2	
DIS ODT + 0,5 % L	8,3	$\bar{\sigma}_M = 10,9$ $s_M = 2,0$
	13,4	
	9,7	
	11,0	
	12,2	
DIS ODT + 1 % L	13,6	$\bar{\sigma}_M = 10,6$ $s_M = 2,5$
	9,0	
	12,7	
	7,7	
	9,9	

Tab. č. 2: Hodnocení sypné a setřesné hustoty

$V_0 = 50 \text{ ml}$

Tabletovina	m [g]	V_{1250} [ml]	ρ_{syp} [g/ml]	Statistické hodnocení	ρ_{set} [g/ml]	Statistické hodnocení
DIS ODT	27,22	39,75	0,5444	$\bar{\rho}_{\text{syp}} = 0,5471$ $S_{\text{syp}} = 0,0042$	0,6848	$\bar{\rho}_{\text{set}} = 0,6911$ $S_{\text{set}} = 0,0071$
	27,25	39,50	0,5450		0,6899	
	27,60	39,50	0,5520		0,6987	
DIS ODT + 0,5 % MgSt	27,24	37,00	0,5448	$\bar{\rho}_{\text{syp}} = 0,5567$ $S_{\text{syp}} = 0,0153$	0,7362	$\bar{\rho}_{\text{set}} = 0,7294$ $S_{\text{set}} = 0,0060$
	28,70	39,50	0,5740		0,7266	
	27,56	38,00	0,5512		0,7253	
DIS ODT + 1 % MgSt	27,64	38,00	0,5528	$\bar{\rho}_{\text{syp}} = 0,5699$ $S_{\text{syp}} = 0,0175$	0,7274	$\bar{\rho}_{\text{set}} = 0,7353$ $S_{\text{set}} = 0,0069$
	28,46	38,50	0,5692		0,7392	
	29,39	39,75	0,5878		0,7394	
DIS ODT + 0,5 % CaSt	28,46	38,50	0,5692	$\bar{\rho}_{\text{syp}} = 0,5727$ $S_{\text{syp}} = 0,0037$	0,7392	$\bar{\rho}_{\text{set}} = 0,7406$ $S_{\text{set}} = 0,0024$
	28,62	38,50	0,5724		0,7434	
	28,83	39,00	0,5766		0,7392	
DIS ODT + 1 % CaSt	27,84	37,50	0,5568	$\bar{\rho}_{\text{syp}} = 0,5552$ $S_{\text{syp}} = 0,0073$	0,7424	$\bar{\rho}_{\text{set}} = 0,7306$ $S_{\text{set}} = 0,0113$
	28,08	38,50	0,5616		0,7294	
	27,36	38,00	0,5472		0,7200	
DIS ODT + 0,5 % L	27,93	39,00	0,5586	$\bar{\rho}_{\text{syp}} = 0,5510$ $S_{\text{syp}} = 0,0110$	0,7162	$\bar{\rho}_{\text{set}} = 0,7171$ $S_{\text{set}} = 0,0009$
	27,80	38,75	0,5560		0,7174	
	26,92	37,50	0,5384		0,7179	
DIS ODT + 1 % L	28,41	40,00	0,5682	$\bar{\rho}_{\text{syp}} = 0,5607$ $S_{\text{syp}} = 0,0104$	0,7103	$\bar{\rho}_{\text{set}} = 0,7208$ $S_{\text{set}} = 0,0140$
	27,44	37,25	0,5488		0,7366	
	28,26	39,50	0,5652		0,7154	

Tab. č. 3: Hodnocení Hausnerova poměru

Tabletovina	HP	Statistické hodnocení
DIS ODT	1,26	$\emptyset_{HP} = 1,26$ $S_{HP} = 0,00$
	1,27	
	1,27	
DIS ODT + 0,5 % MgSt	1,35	$\emptyset_{HP} = 1,31$ $S_{HP} = 0,04$
	1,27	
	1,32	
DIS ODT + 1 % MgSt	1,32	$\emptyset_{HP} = 1,29$ $S_{HP} = 0,03$
	1,30	
	1,26	
DIS ODT + 0,5 % CaSt	1,30	$\emptyset_{HP} = 1,29$ $S_{HP} = 0,01$
	1,30	
	1,28	
DIS ODT + 1 % CaSt	1,33	$\emptyset_{HP} = 1,32$ $S_{HP} = 0,02$
	1,30	
	1,32	
DIS ODT + 0,5 % L	1,28	$\emptyset_{HP} = 1,30$ $S_{HP} = 0,03$
	1,29	
	1,33	
DIS ODT + 1 % L	1,25	$\emptyset_{HP} = 1,29$ $S_{HP} = 0,05$
	1,34	
	1,27	

6.2.2 Energetický profil lisovacího procesu

Tab. č. 4: Hodnoty energií E1, E2 a E3

Tabletovina	LS [kN]	E1 [J]		E2 [J]		E3 [J]	
		Ø	s	Ø	s	Ø	s
DIS ODT + 0,5 % MgSt	11	10,279	0,181	5,206	0,034	2,209	0,009
	13	12,222	0,271	5,910	0,063	3,001	0,017
	15	13,324	0,201	6,625	0,058	3,929	0,016
DIS ODT + 1 % MgSt	11	8,637	0,190	5,135	0,065	2,244	0,011
	13	11,407	0,184	5,831	0,040	3,048	0,012
	15	14,026	0,162	6,554	0,054	3,943	0,022
DIS ODT + 0,5 % CaSt	11	8,163	0,116	5,363	0,066	2,217	0,012
	13	10,244	0,119	6,179	0,050	3,017	0,019
	15	12,688	0,198	6,942	0,089	3,920	0,028
DIS ODT + 1 % CaSt	11	8,326	0,077	5,389	0,108	2,234	0,015
	13	9,760	0,163	6,136	0,065	3,043	0,016
	15	12,058	0,176	6,937	0,084	3,951	0,018
DIS ODT + 0,5 % L	11	8,268	0,059	5,377	0,058	2,228	0,010
	13	10,832	0,088	6,197	0,051	3,042	0,012
	15	12,803	0,245	6,942	0,072	3,945	0,034
DIS ODT + 1 % L	11	8,175	0,103	5,389	0,039	2,294	0,019
	13	10,406	0,181	6,203	0,039	3,089	0,022
	15	12,702	0,111	6,971	0,056	3,989	0,029

Tab. č. 5: Hodnoty energií Emax a Elis

Tabletovina	LS [kN]	Emax [J]		Elis [J]	
		Ø	s	Ø	s
DIS ODT + 0,5 % MgSt	11	17,69	0,19	7,42	0,04
	13	21,13	0,29	8,91	0,07
	15	23,88	0,19	10,55	0,05
DIS ODT + 1 % MgSt	11	16,02	0,24	7,38	0,06
	13	20,29	0,17	8,88	0,04
	15	24,52	0,21	10,50	0,06
DIS ODT + 0,5 % CaSt	11	15,74	0,17	7,58	0,07
	13	19,44	0,11	9,20	0,06
	15	23,55	0,27	10,86	0,10
DIS ODT + 1 % CaSt	11	15,95	0,14	7,62	0,10
	13	18,94	0,21	9,18	0,07
	15	22,95	0,16	10,89	0,08
DIS ODT + 0,5 % L	11	15,87	0,09	7,61	0,06
	13	20,07	0,12	9,24	0,05
	15	23,69	0,29	10,89	0,09
DIS ODT + 1 % L	11	15,86	0,12	7,68	0,04
	13	19,70	0,19	9,29	0,05
	15	23,66	0,13	10,96	0,06

Tab. č. 6: Hodnoty plasticity a vytlačovací síly

Tabletovina	LS [kN]	Pl [%]		Fv [N]	
		Ø	s	Ø	s
DIS ODT + 0,5 % MgSt	11	70,21	0,14	32,73	4,22
	13	66,32	0,23	47,27	5,73
	15	62,77	0,29	54,20	8,76
DIS ODT + 1 % MgSt	11	69,59	0,35	28,31	3,55
	13	65,67	0,21	30,38	2,88
	15	62,43	0,21	32,67	3,01
DIS ODT + 0,5 % CaSt	11	70,75	0,25	31,84	3,74
	13	67,19	0,18	32,39	3,48
	15	63,91	0,31	40,05	3,25
DIS ODT + 1 % CaSt	11	70,69	0,50	26,63	2,07
	13	66,85	0,26	31,76	3,26
	15	63,71	0,33	37,58	2,52
DIS ODT + 0,5 % L	11	70,70	0,26	48,68	4,93
	13	67,08	0,21	55,54	5,65
	15	63,77	0,26	61,10	6,06
DIS ODT + 1 % L	11	70,14	0,24	38,89	3,63
	13	66,76	0,13	47,78	4,21
	15	63,60	0,26	57,37	6,57

6.2.3 Pevnost tablet v tahu

Pozn.: Průměr tablet byl 13 mm

Tab. č. 7: Pevnost tablet v tahu: DIS ODT + 0,5 % MgSt; LS 11kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické hodnocení
3,07	60	0,9571	$\bar{\sigma}_P = 0,9117$ $s_P = 0,0544$
3,13	59	0,9231	
3,10	58	0,9162	
3,12	54	0,8476	
3,09	61	0,9667	
3,10	59	0,9320	
3,05	53	0,8510	
3,10	63	0,9952	
3,05	52	0,8349	
3,07	56	0,8933	

Tab. č. 8: Pevnost tablet v tahu: DIS ODT + 0,5 % MgSt; LS 13kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické hodnocení
2,99	64	1,0482	$\bar{\sigma}_P = 1,0833$ $s_P = 0,0420$
3,03	68	1,0990	
3,02	67	1,0864	
3,00	71	1,1590	
3,01	63	1,0250	
3,00	64	1,0447	
2,99	64	1,0482	
2,99	69	1,1301	
3,03	68	1,0990	
3,00	67	1,0937	

Tab. č. 9: Pevnost tablet v tahu: DIS ODT + 0,5 % MgSt; LS 15kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické hodnocení
2,95	78	1,2948	$\bar{\sigma}_p = 1,2791$ $s_p = 0,0786$
2,94	83	1,3825	
3,01	76	1,2365	
2,94	73	1,2159	
2,93	70	1,1699	
2,97	74	1,2201	
2,95	84	1,3944	
2,93	73	1,2201	
2,92	81	1,3584	
2,98	79	1,2982	

Tab. č. 10: Pevnost tablet v tahu: DIS ODT + 1 % MgSt; LS 11kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické hodnocení
3,06	52	0,8322	$\bar{\sigma}_p = 0,8011$ $s_p = 0,0466$
3,03	50	0,8081	
3,06	49	0,7842	
3,08	49	0,7791	
3,06	53	0,8482	
3,06	53	0,8482	
3,09	54	0,8558	
3,04	48	0,7732	
3,05	44	0,7065	
3,03	48	0,7758	

Tab. č. 11: Pevnost tablet v tahu: DIS ODT + 1 % MgSt; LS 13kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické hodnocení
3,05	65	1,0436	$\bar{\sigma}_p = 1,0208$ $s_p = 0,0340$
2,98	62	1,0189	
3,01	63	1,0250	
3,03	61	0,9859	
2,99	63	1,0318	
2,98	64	1,0517	
3,01	58	0,9436	
3,02	65	1,0540	
3,00	62	1,0121	
3,01	64	1,0412	

Tab. č. 12: Pevnost tablet v tahu: DIS ODT + 1 % MgSt; LS 15kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické hodnocení
2,95	72	1,1952	$\bar{\sigma}_p = 1,2007$ $s_p = 0,0714$
3,00	76	1,2406	
2,92	74	1,2410	
2,97	75	1,2366	
2,97	73	1,2037	
2,95	76	1,2616	
2,94	73	1,2159	
2,96	61	1,0092	
2,93	73	1,2201	
2,98	72	1,1832	

Tab. č. 13: Pevnost tablet v tahu: DIS ODT + 0,5 % CaSt; LS 11kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické hodnocení
3,06	52	0,8322	$\bar{\sigma}_p = 0,9057$ $s_p = 0,0602$
3,08	59	0,9381	
3,09	58	0,9192	
3,07	62	0,9890	
3,06	59	0,9442	
3,04	49	0,7893	
3,03	57	0,9212	
3,07	54	0,8614	
3,05	59	0,9473	
3,05	57	0,9152	

Tab. č. 14: Pevnost tablet v tahu: DIS ODT + 0,5 % CaSt; LS 13kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické hodnocení
3,03	79	1,2768	$\bar{\sigma}_p = 1,1800$ $s_p = 0,0707$
2,98	76	1,2489	
2,99	74	1,2120	
3,00	74	1,2079	
2,98	75	1,2325	
3,02	67	1,0864	
2,99	73	0,1956	
3,03	72	1,1637	
3,00	66	1,0774	
3,03	68	1,0990	

Tab. č. 15: Pevnost tablet v tahu: DIS ODT + 0,5 % CaSt; LS 15kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické hodnocení
3,00	87	1,4202	$\bar{\sigma}_p = 1,4113$ $s_p = 0,0360$
2,95	83	1,3778	
2,96	89	1,4724	
2,96	86	1,4228	
2,98	83	1,3640	
2,94	82	1,3659	
2,93	84	1,4039	
2,94	87	1,4491	
2,93	86	1,4374	
2,94	84	1,3992	

Tab. č. 16: Pevnost tablet v tahu: DIS ODT + 1 % CaSt; LS 11kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické hodnocení
3,06	57	0,9122	$\bar{\sigma}_p = 0,9118$ $s_p = 0,0354$
3,04	57	0,9182	
3,06	56	0,8962	
3,04	58	0,9343	
3,08	59	0,9381	
3,03	60	0,9697	
3,07	53	0,8454	
3,04	58	0,9343	
3,03	55	0,8889	
3,06	55	0,8802	

Tab. č. 17: Pevnost tablet v tahu: DIS ODT + 1 % CaSt; LS 13kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické hodnocení
2,96	69	1,1415	$\bar{\sigma}_p = 1,1274$ $s_p = 0,0371$
2,96	71	1,1746	
2,97	71	1,1707	
2,98	70	1,1503	
3,00	69	1,1263	
2,98	70	1,1503	
2,99	66	1,0810	
3,00	67	1,0937	
3,02	69	1,1189	
3,03	66	1,0667	

Tab. č. 18: Pevnost tablet v tahu: DIS ODT + 1 % CaSt; LS 15kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické hodnocení
2,94	80	1,3325	$\bar{\sigma}_p = 1,3387$ $s_p = 0,0384$
2,94	81	0,3492	
2,94	80	1,3325	
2,93	82	1,3705	
2,95	79	1,3114	
2,99	84	1,3758	
2,99	77	1,2611	
2,99	81	1,3266	
2,95	80	1,3280	
2,94	84	1,3992	

Tab. č. 19: Pevnost tablet v tahu: DIS ODT + 0,5 % L; LS 11kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické hodnocení
3,09	50	0,7924	$\bar{\sigma}_p = 0,8239$ $s_p = 0,0201$
3,06	52	0,8322	
3,09	52	0,8241	
3,09	53	0,8400	
3,09	53	0,8400	
3,06	50	0,8002	
3,07	53	0,8454	
3,08	53	0,8427	
3,07	50	0,7976	
3,09	52	0,8241	

Tab. č. 20: Pevnost tablet v tahu: DIS ODT + 0,5 % L; LS 13kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické hodnocení
3,01	66	1,0738	$\bar{\sigma}_p = 1,0664$ $s_p = 0,0374$
3,04	67	1,0793	
2,99	62	1,0154	
2,98	64	1,0517	
2,99	67	1,0973	
3,01	64	1,0412	
2,97	68	1,1212	
3,01	63	1,0250	
2,98	68	1,1175	
3,01	64	1,0412	

Tab. č. 21: Pevnost tablet v tahu: DIS ODT + 0,5 % L; LS 15kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické hodnocení
2,97	77	1,2696	$\bar{\sigma}_p = 1,3111$ $s_p = 0,0536$
2,95	80	1,3280	
2,96	72	1,1912	
2,95	80	1,3280	
2,94	81	1,3492	
2,97	77	1,2696	
2,92	80	1,3417	
2,94	82	1,3659	
2,95	79	1,3114	
2,96	82	1,3566	

Tab. č. 22: Pevnost tablet v tahu: DIS ODT + 1 % L; LS 11kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické hodnocení
3,05	45	0,7225	$\bar{\sigma}_p = 0,7640$ $s_p = 0,0378$
3,05	48	0,7707	
3,06	47	0,7522	
3,12	51	0,8005	
3,08	49	0,7791	
3,06	50	0,8002	
3,08	46	0,7314	
3,07	52	0,8295	
3,04	45	0,7249	
3,09	46	0,7290	

Tab. č. 23: Pevnost tablet v tahu: DIS ODT + 1 % L; LS 13kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické hodnocení
3,01	58	0,9436	$\bar{\sigma}_p = 0,9719$ $s_p = 0,0420$
3,01	54	0,8785	
2,99	60	0,9827	
3,01	63	1,0250	
2,99	58	0,9499	
3,02	60	0,9729	
3,00	62	1,0121	
3,02	61	0,9891	
2,98	61	1,0024	
3,00	59	0,9631	

Tab. č. 24: Pevnost tablet v tahu: DIS ODT + 1 % L; LS 15kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické hodnocení
2,94	71	1,1826	$\bar{\sigma}_p = 1,1734$ $s_p = 0,0476$
2,95	73	1,2118	
2,95	74	1,2284	
2,80	71	1,2418	
2,96	67	1,1085	
2,94	70	1,1660	
2,97	71	1,1707	
2,96	70	1,1581	
2,96	66	1,0919	
2,96	71	1,1746	

6.2.4 Doba rozpadu tablet

Tab. č. 25: Doba rozpadu tablet DIS ODT + 0,5 % MgSt

LS [kN]	DR [s]	Statistické hodnocení
11	30	$\bar{\sigma}_{DR} = 33,00$ $s_{DR} = 2,19$
	33	
	36	
	31	
	34	
	34	
13	32	$\bar{\sigma}_{DR} = 33,83$ $s_{DR} = 2,71$
	32	
	39	
	32	
	34	
	34	
15	36	$\bar{\sigma}_{DR} = 36,00$ $s_{DR} = 1,10$
	36	
	36	
	35	
	35	
	38	

Tab. č. 26: Doba rozpadu tablet DIS ODT + 1 % MgSt

LS [kN]	DR [s]	Statistické hodnocení
11	33	$\bar{\varnothing}_{DR} = 33,67$ $s_{DR} = 1,63$
	35	
	35	
	31	
	33	
	35	
13	30	$\bar{\varnothing}_{DR} = 33,17$ $s_{DR} = 4,02$
	31	
	33	
	31	
	33	
	41	
15	33	$\bar{\varnothing}_{DR} = 33,00$ $s_{DR} = 1,26$
	33	
	35	
	31	
	33	
	33	

Tab. č. 27: Doba rozpadu tablet DIS ODT + 0,5 % CaSt

LS [kN]	DR [s]	Statistické hodnocení
11	32	$\bar{\varnothing}_{DR} = 35,50$ $s_{DR} = 2,66$
	38	
	39	
	34	
	34	
	36	
13	32	$\bar{\varnothing}_{DR} = 34,33$ $s_{DR} = 2,25$
	34	
	36	
	33	
	33	
	38	
15	36	$\bar{\varnothing}_{DR} = 35,67$ $s_{DR} = 1,51$
	36	
	37	
	33	
	35	
	37	

Tab. č. 28: Doba rozpadu tablet DIS ODT + 1 % CaSt

LS [kN]	DR [s]	Statistické hodnocení
11	30	$\bar{\varnothing}_{DR} = 34,83$ $s_{DR} = 3,60$
	33	
	40	
	34	
	34	
	38	
13	31	$\bar{\varnothing}_{DR} = 33,33$ $s_{DR} = 1,86$
	33	
	33	
	32	
	35	
	36	
15	29	$\bar{\varnothing}_{DR} = 31,17$ $s_{DR} = 1,72$
	30	
	32	
	30	
	33	
	33	

Tab. č. 29: Doba rozpadu tablet DIS ODT + 0,5 % L

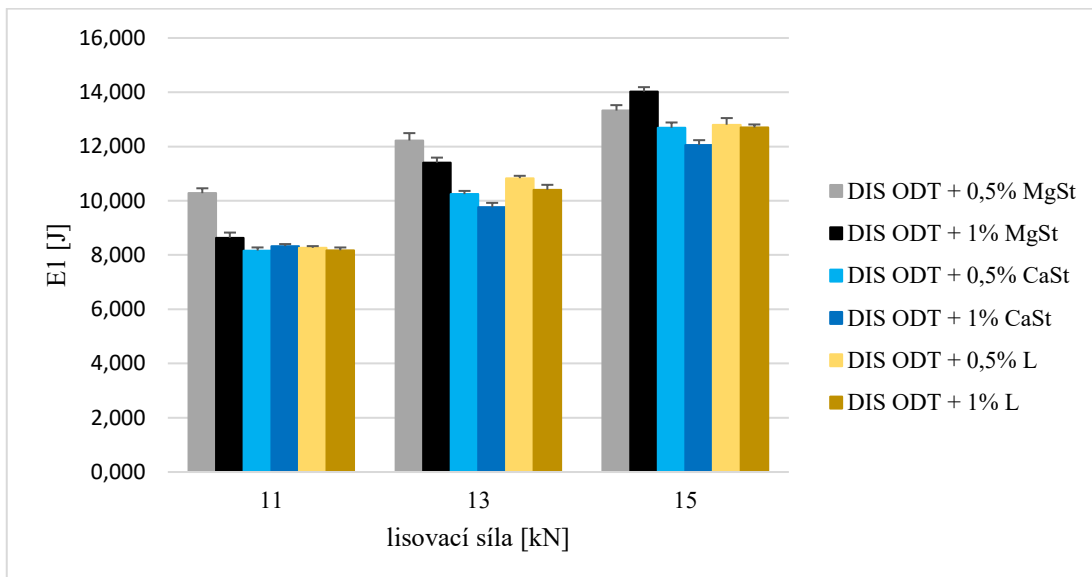
LS [kN]	DR [s]	Statistické hodnocení
11	39	$\bar{\varnothing}_{DR} = 43,33$ $s_{DR} = 2,42$
	43	
	44	
	43	
	45	
	46	
13	44	$\bar{\varnothing}_{DR} = 49,67$ $s_{DR} = 4,59$
	53	
	53	
	44	
	50	
	54	
15	42	$\bar{\varnothing}_{DR} = 43,00$ $s_{DR} = 2,76$
	44	
	48	
	40	
	42	
	42	

Tab. č. 30: Doba rozpadu tablet DIS ODT + 1 % L

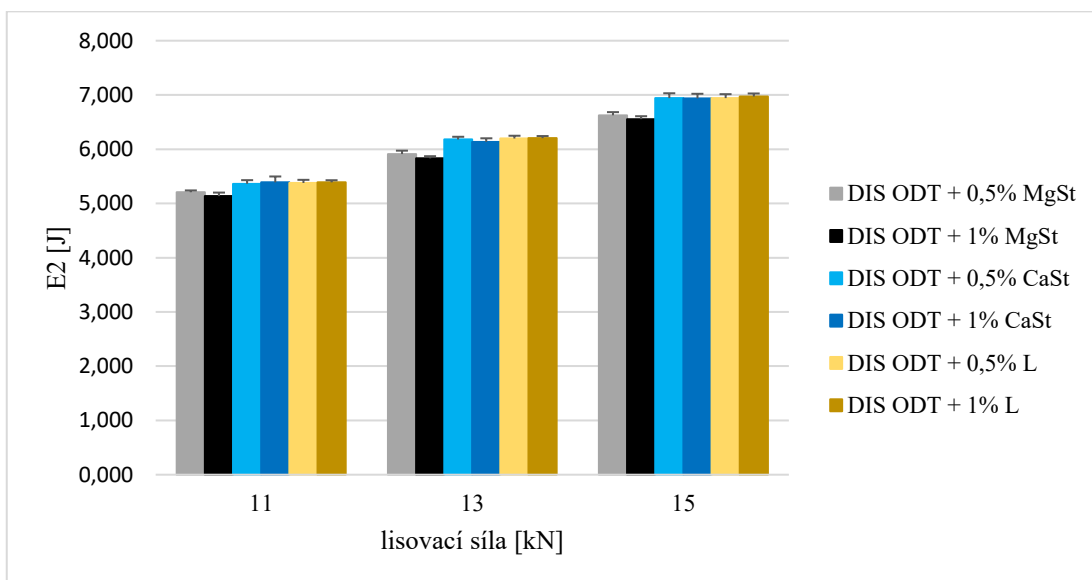
LS [kN]	DR [s]	Statistické hodnocení
11	45	$\bar{\varnothing}_{DR} = 45,67$ $s_{DR} = 1,03$
	45	
	47	
	45	
	45	
	47	
13	47	$\bar{\varnothing}_{DR} = 47,67$ $s_{DR} = 1,97$
	49	
	49	
	44	
	48	
	49	
15	46	$\bar{\varnothing}_{DR} = 46,67$ $s_{DR} = 2,07$
	46	
	48	
	44	
	46	
	50	

6.3 Grafy

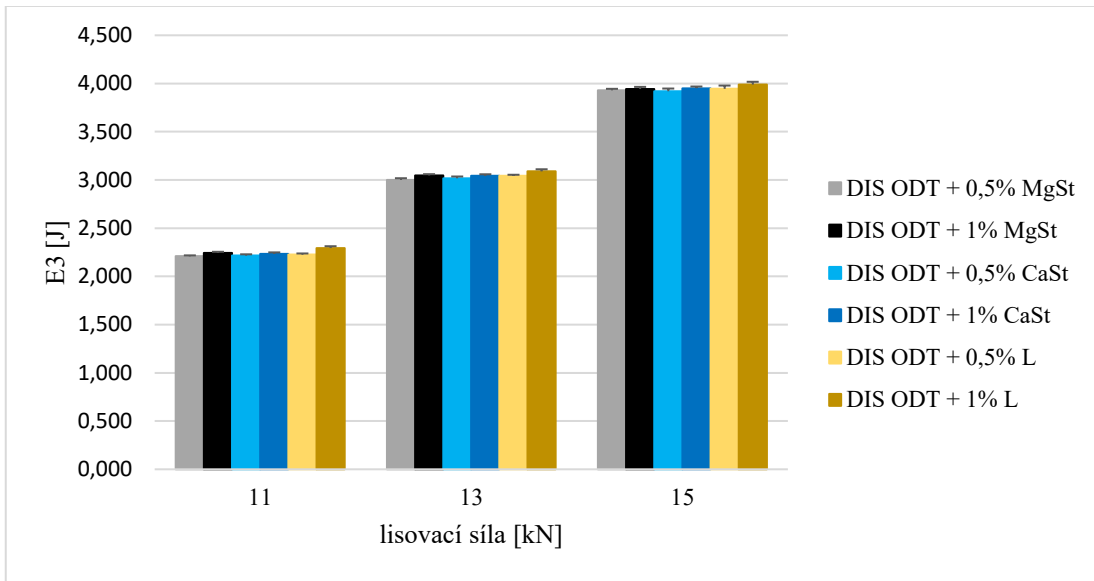
Graf č. 1: Závislost energie předlisování na lisovací síle



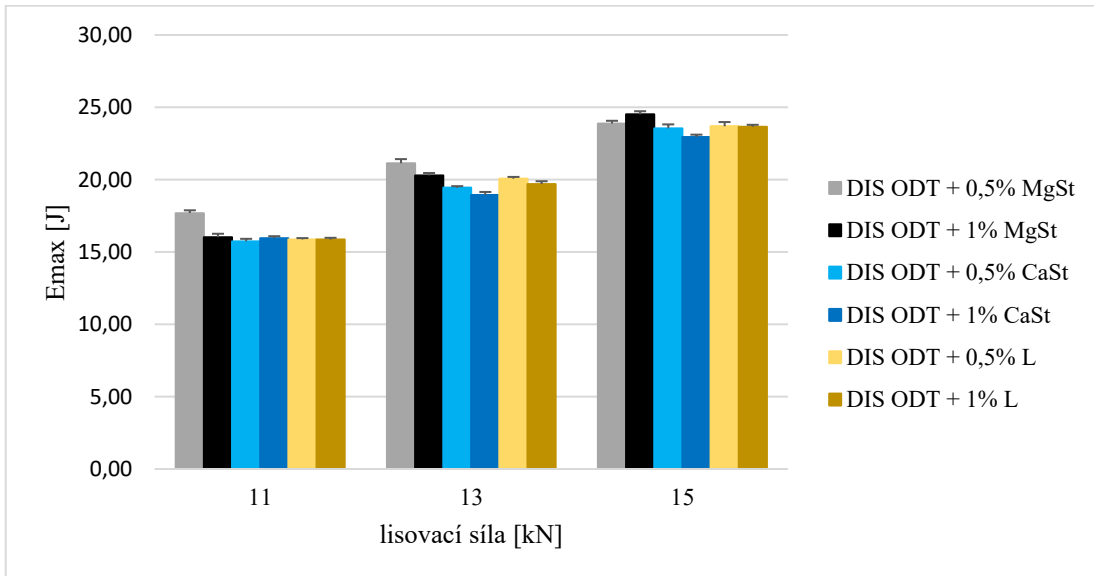
Graf č. 2: Závislost energie plastické deformace na lisovací síle



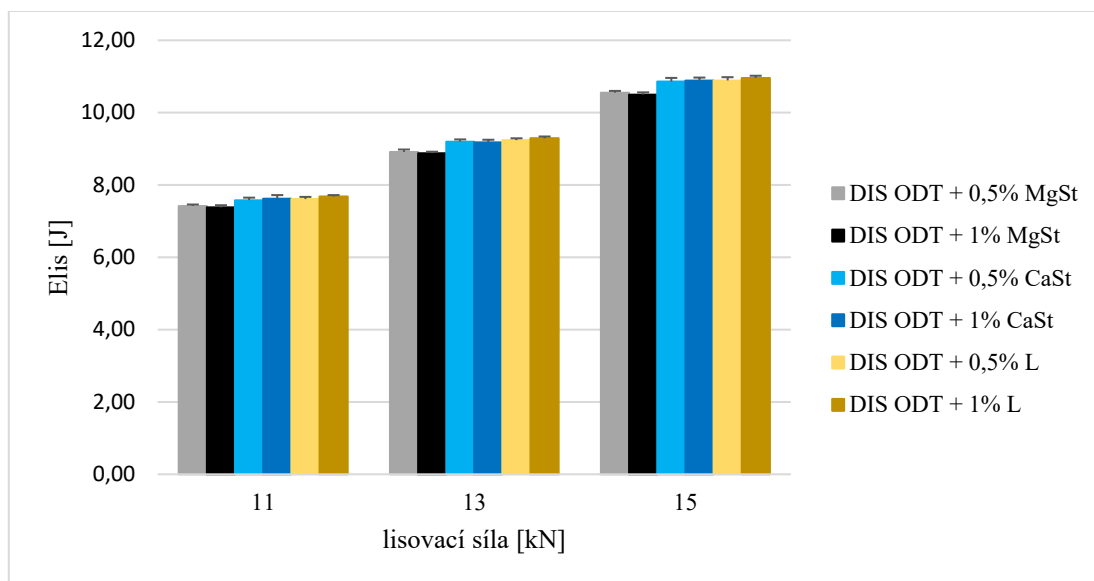
Graf č. 3: Závislost energie elastické deformace na lisovací síle



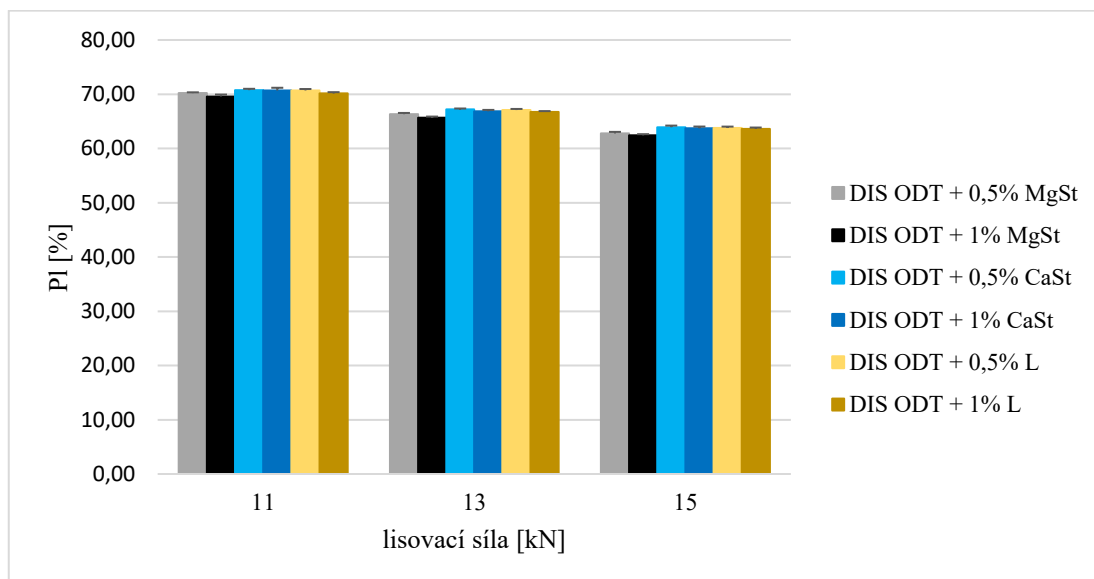
Graf č. 4: Závislost celkové energie lisování na lisovací síle



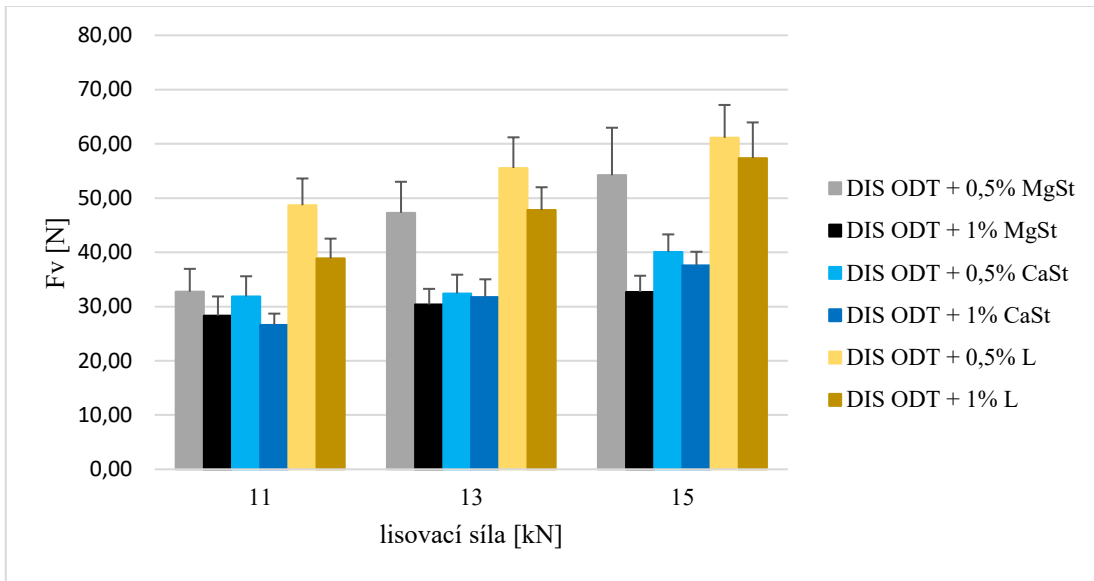
Graf č. 5: Závislost energie lisování na lisovací síle



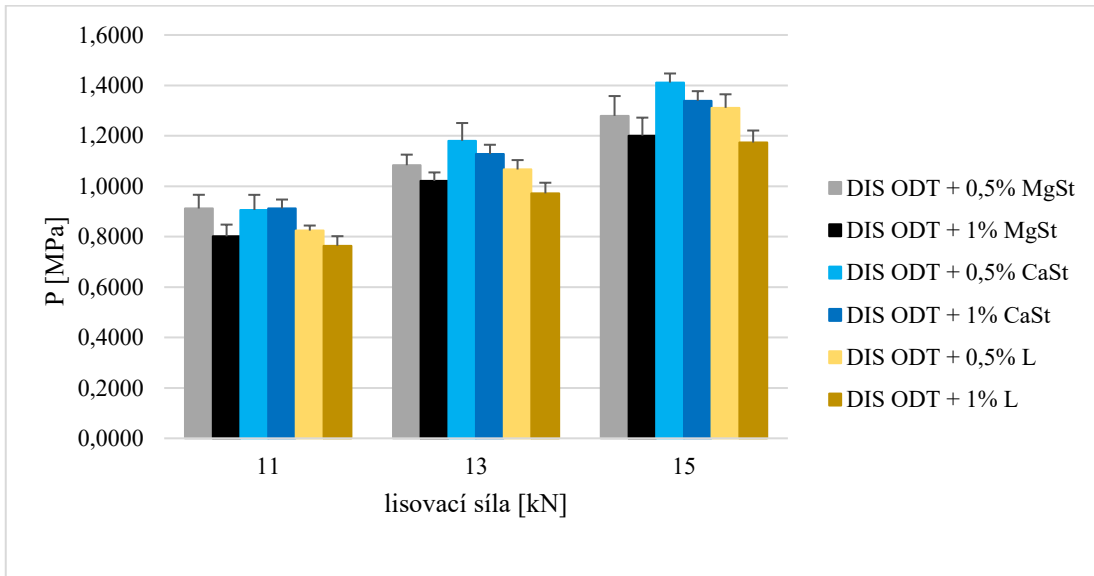
Graf č. 6: Závislost plasticity na lisovací síle



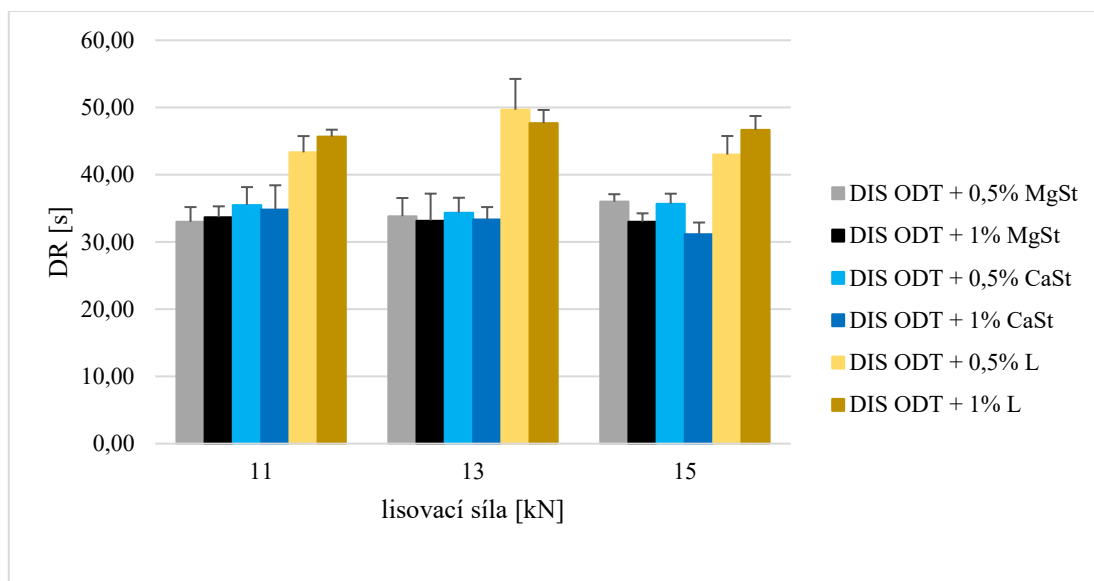
Graf č. 7: Závislost vytlačovací síly na lisovací síle



Graf č. 8: Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle



Graf č. 9: Závislost doby rozpadu tablet na lisovací síle



7. Diskuze

Cílem práce bylo hodnocení lisovatelnosti a vlastností tablet obsahujících Disintequik[®] ODT v kombinaci s mazadly. Disintequik[®] ODT je směsné suché pojivo, které obsahuje mannitol, krosповidon, laktosu a dextrosu. Používá se k přímému lisování tablet dispergovatelných v ústech. Jako mazadla byla použita stearan hořečnatý, stearan vápenatý a stearylumarát sodný v koncentraci 0,5 a 1 %. U tabletovin byly hodnoceny tokové vlastnosti, lisovatelnost a vytlačovací síla, u tablet pak pevnost v tahu a doba rozpadu. Z tokových vlastností byla testována sypnost, sypná a setřesná hustota a Hausnerův poměr. Lisovací parametry a vlastnosti tablet byly hodnoceny také v závislosti na lisovací síle. Použité lisovací síly 11, 13 a 15 kN byly vybrány tak, aby se pevnost tablet v tahu pohybovala co nejvíce v rozmezí optimální pevnosti 0,56–1,12 MPa³². Lisovatelnost byla hodnocena energetickým profilem lisovacího procesu. Výsledky práce jsou uvedeny v tabulkách č. 1–30 a grafech č. 1–9. U samotné látky Disintequik[®] ODT byly hodnoceny pouze tokové vlastnosti, její lisování bylo prováděno již pouze v kombinaci s mazadly, neboť látka vykazuje vysoké tření a tablety by nebylo možné vysunout z matrice bez poškození.

7.1 Hodnocení tokových vlastností

V rámci tokových vlastností byla hodnocena sypnost, sypná a setřesná hustota a Hausnerův poměr. Naměřené hodnoty jsou uvedeny v tabulkách č. 1–3.

Původním záměrem bylo hodnotit sypnost dvěma metodami. Nejdříve bylo měřeno množství tabletovin odsypané za 3 sekundy. Následně měl být měřen čas potřebný k odsypání určitého množství tabletovin. Tuto zkoušku ale nebylo možné

použít, neboť se v násypce vytvářel trychtýř, který nedovolil odsypání celého množství prášku ani při použití většího otvoru a míchadla. (viz obr. č. 2).



Obr. č. 2: Hodnocení sypnosti

Odsypaná množství byla vysoce variabilní, což je patrné i ze směrodatných odchylek (Tab. č. 1). Nejhorší sypnost vykazoval samotný Disintequik ODT. Přidáním mazadel se sypnost zlepšila. Nejmenší zlepšení bylo v případě směsi se stearylfumarátem sodným, v rámci použitých koncentrací tohoto mazadla nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl v hodnotách sypnosti. Lépe se sypaly směsi se steanem hořečnatým. Hmotnosti odsypaných dávek byly vyšší, ale opět nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl v rámci různé koncentrace mazadla. Nejlepší sypnost vykazovaly směsi se steanem vápenatým, při jeho vyšší koncentraci, tedy 1 %, byla sypnost nejvyšší ze všech testovaných tabletovin.

Hodnoty sypné i setřesné hustoty byly vyšší pro směsi látky Disintequik ODT s mazadly než bez mazadla, stejně tak hodnoty Hausnerova poměru (Tab. č. 2–3). Hausnerův poměr se u všech tabletovin pohyboval v rozmezí odpovídajícímu průměrnému toku prášků²². Mezi hodnotami Hausnerova poměru Disintequiku ODT s mazadly nebyl statisticky významný rozdíl v rámci typu i koncentrace mazadla.

7.2 Hodnocení energetického profilu lisování a vytlačovací síly

Energetický profil lisovacího procesu poskytuje analýzu lisování z energetického hlediska a umožňuje vyčíslit jednotlivé typy energií, kterými jsou

celková energie lisování Emax, energie lisování Elis, energie předlisování E1, energie plastické deformace E2 a energie elastické deformace E3, dále se vypočítává plasticita. Energetický profil byl hodnocen u 10 tablet od každé testované skupiny a následně byla u 6 tablet měřena vytlačovací síla, která v podstatě vyjadřuje účinek mazadla použitého v dané koncentraci.

Průměrné hodnoty se směrodatnými odchylkami z těchto měření jsou uvedeny v tabulkách č. 4–6 a závislosti jednotlivých energií, plasticity a vytlačovací síly na lisovací síle jsou zobrazeny v grafech č. 1–7.

V grafu č. 1 je uvedena závislost energie předlisování (E1) na lisovací síle. Tato energie je z velké části poskytnuta na tření a její hodnoty rostou s lisovací silou. Nejvyšších hodnot dosahuje u tabletovin obsahujících stearan hořčnatý, a to v obou koncentracích. Rozdíly v hodnotách jsou v rámci jednotlivých lisovacích sil následující. Při lisovací síle 11 kN v případě použití stearanu hořčnatého dochází u jeho vyšší koncentrace ke snížení E1, v případě ostatních mazadel není mezi hodnotami statisticky významný rozdíl v rámci použitých koncentrací. V případě lisovací síly 13 kN dochází ke snížení E1 vlivem vyšší koncentrace všech mazadel. V případě lisovací síly 15 kN toto platí pouze u stearanu vápenatého a stearyl-fumarátu sodného.

Graf č. 2 znázorňuje závislost energie plastické deformace (E2) na lisovací síle. Tato energie roste opět s lisovací silou a je zodpovědná za tvorbu vazeb. V případě stearanu hořčnatého se hodnoty této energie lehce snižují s rostoucí koncentrací mazadla. Při použití ostatních mazadel není mezi hodnotami u této energie statisticky významný rozdíl.

V grafu č. 3 je uvedena závislost energie elastické deformace (E3) na lisovací síle. Její hodnoty rostou s lisovací silou. V rámci koncentrace mazadla je patrné lehké navýšení hodnot při jeho vyšší koncentraci, statisticky významné je to u stearyl-fumarátu sodného a v případě stearanu hořčnatého u lisovacích sil 11 a 13 kN.

V grafu č. 4 je zobrazena závislost celkové energie lisování (E_{max}) na lisovací síle. Celková energie lisování je součet energie předlisování E_1 , energie plastické deformace E_2 a energie elastické deformace E_3 , tudíž roste s lisovací silou jako jednotlivé energie. Nejvyšších hodnot nabývá u tablet obsahujících stearan hořčnatý. U směsí při lisovacích silách 13 a 15 kN je celková energie lisování nižší u směsí obsahujících 1 % mazadla, výjimkou je směs se stearem hořčnatým při lisovací síle 15 kN, což je dáno energií předlisování E_1 . V případě lisovací síly 11 kN platí pokles hodnot této energie vlivem zvýšené koncentrace mazadla pouze pro směs se stearem hořčnatým, směsí s ostatními mazadly nevykazují statisticky významný rozdíl.

V grafu č. 5 je uvedena závislost energie lisování (E_{lis}) na lisovací síle. Energie lisování je součet energie plastické a elastické deformace E_2 a E_3 , její hodnoty tedy nejsou ovlivněny fází předlisování. Tato energie opět roste s lisovací silou, nejnižší je v případě stearanu hořčnatého. V rámci použitých koncentrací mazadel hodnoty této energie nevykazují statisticky významný rozdíl.

Závislost plasticity (PI) na lisovací síle uvádí graf č. 6. Plasticita klesá s lisovací silou v důsledku snižování pórů ve výlisku. Plasticita se snižuje s vyšší koncentrací mazadla s výjimkou stearanu vápenatého a stearylfulmarátu sodného při lisovací síle 15 kN.

Graf č. 7 zobrazuje závislost vytlačovací síly (F_v) na lisovací síle. Vytlačovací síla roste s lisovací silou a je vždy nižší u směsí s vyšším obsahem mazadla s výjimkou stearanu vápenatého u lisovacích sil 13 a 15 kN, kde není zaznamenán statisticky významný rozdíl v rámci použitých koncentrací. Největší vliv na snížení vytlačovací síly má navýšení koncentrace stearanu hořčnatého, což je patrné především u lisovacích sil 13 a 15 kN. Nejhorší mazací účinek, tedy nejvyšší hodnoty vytlačovací síly, vykazuje mazadlo stearylfulmarát sodný. Směrodatné odchylky průměrných hodnot vytlačovací síly jsou poměrně vysoké, což souvisí právě s mazacím účinkem jednotlivých mazadel a jejich koncentrací. Během testování byla standardně čištěna matrice mezi jednotlivými tabletami, ale pokud na povrchu matrice přesto zůstal jemný film tabletoviny z předchozího lisování, byly hodnoty vytlačovací síly vyšší a směrodatná odchylka naměřených hodnot rostla. Toto naznačuje skutečnost

důležitou pro výrobu, a to že první lisované tablety nemusí způsobovat problém během výroby, ale s jejich rostoucím počtem se může problém rostoucího tření a tím i potřeby vyšší koncentrace mazadla projevit.

7.3 Hodnocení pevnosti tablet v tahu

Naměřené parametry pro hodnocení pevnosti tablet v tahu jsou uvedeny v tabulkách č. 7–24 a závislost průměrných hodnot pevnosti tablet v tahu se směrodatnými odchylkami na lisovací síle zobrazuje graf č. 8.

Pevnost tablet v tahu roste s lisovací silou. S rostoucí koncentrací mazadla se pevnost tablet snižuje s výjimkou stearanu vápenatého při lisovací síle 11 kN. Tablety lisované lisovací silou 15 kN vykazují hodnoty nad horní limit plánované pevnosti tablet v tahu, tedy nad 1,12 MPa³².

7.4 Hodnocení doby rozpadu tablet

Hodnoty doby rozpadu jsou uvedeny v tabulkách č. 25–30, závislost průměrných hodnot se směrodatnými odchylkami na lisovací síle poté v grafu č. 9.

Doba rozpadu tablet neroste s lisovací silou. Nejdelsí dobu rozpadu vykazují tablety se stearyl fumarátem sodným u všech lisovacích sil. Vyšší koncentrace mazadla statisticky významně ovlivňuje dobu rozpadu pouze v případě lisovací síly 15 kN, kdy stearan hořčnatý a vápenatý její hodnoty zkracuje a stearyl fumarát sodný prodlužuje. Všechna mazadla jsou hydrofobní, takže bylo předpokládáno prodloužení doby rozpadu v případě použití jejich vyšší koncentrace. Tento předpoklad se ale nepotvrdil, což je dáno pravděpodobně převáženým efektem rozvolňovačla krospondonu, který je součástí látky Disintequik ODT. Všechny tablety se stearem hořčnatým a vápenatým se rozpadaly do 40 s, tablety se stearyl fumarátem sodným do 50 s. Takto krátká doba rozpadu je výhodná právě pro tablety dispergovatelné v ústech.

8. Závěr

Výsledky diplomové práce lze shrnout do následujících bodů:

1. Mazadla zlepšila sypnost látky Disintequik® ODT, samotná látka se sypala nejhůře. Nejlepší sypnost vykazovaly směsi se stearanem vápenatým, při jeho koncentraci 1 % byla zaznamenána nejvyšší sypnost ze všech směsí. Samotný Disintequik® ODT i všechny jeho směsi s mazadly vykazovaly dle Hausnerova poměru průměrný tok.
2. Celková energie lisování rostla s lisovací silou. Nejvyšších hodnot dosahovala při použití stearanu hořečnatého. Hodnoty plasticity klesaly s rostoucí lisovací silou a s rostoucí koncentrací mazadla s výjimkou stearanu vápenatého a stearyl-fumarátu sodného při lisovací síle 15 kN.
3. Vytlačovací síla rostla s lisovací silou a byla nižší u směsí s vyšším obsahem mazadla, výjimkou byl pouze stearan vápenatý u lisovacích sil 13 a 15 kN. Největší vliv na snížení vytlačovací síly mělo navýšení koncentrace stearanu hořečnatého. Nejvyšší hodnoty vytlačovací síly vykazoval stearyl-fumarát sodný, měl tedy nejhorší mazací účinek.
4. Pevnost tablet v tahu rostla s lisovací silou. Mazadla ji s rostoucí koncentrací snižovala, s výjimkou stearanu vápenatého při lisovací síle 11 kN.
5. Doba rozpadu tablet nerostla s lisovací silou a neprodloužila se při použití vyšší koncentrace mazadla. Nejdelší dobu rozpadu vykazovaly tablety se stearyl-fumarátem sodným. Tablety vyhovovaly lékopisnému požadavku na rozpad perorálních tablet dispergovatelných v ústech (rozpad do 3 minut), neboť se všechny rozpadly do 50 sekund.

9. Literatura

1. BHOWMIK D., et al. Fast Dissolving Tablet: An Overview. *JOCPR*, 2009, 1(1), s. 163-177. ISSN 0975-7384
2. HAHM H. A., AUGSBURGER L. L., Orally Disintegrating Tablets and Related Tablet Formulations. In: AUGSBURGER L. L., HOAG S. W., eds., *Pharmaceutical Dosage Forms – Tablets*. Vol 2, New York: I. H. USA, Inc., 3rd ed, 2008, s. 293-309. ISBN 978-0-8493-9015-9
3. BANDARI S., et al., Orodispersible tablets: An overview. *AJP*, 2008, 2(1), s. 2-11. ISSN 1998-409X
4. MANIVANNAN R., Oral disintegrating tablets: A future compaction. *IJPRD*, 2009, 1(10), s. 61-65. ISSN 0974-9446
5. CHAUDHARI P. D., PHATAK A. A., DESAI U., A Review: Coprocessed Excipients – An alternative to Novel Chemical Entities. *IJPCS*, 2012, 1(4), s.1824-1842. ISSN 2277-5005
6. Kerry Inc.: Disintequik[®] ODT. Technical information.
7. TAHER P., SENGUPTA M., Fast dissolving tablet technology – A review. *WJPPS*, 2013, 2(2), s. 485-508. ISSN 2278-4357
8. NAGAR P., SINGH K., CHAUHAN I., VERMA M., YASIR M., KHAN A., SHARMA R., GUPTA N., Orally disintegrating tablets: formulation, preparation, techniques and evaluation. *JAPS*, 2011, 1(4), s. 35-45. ISSN 2231-3354
9. VELMURUGAN S., VINUSHITHA S., Oral Disintegrating Tablets: An Overview. *IJCPS*, 2010, 1(2), s. 1-12. ISSN 0976-9390
10. KUMAR V., SHARMA I., SHARMA V., A comprehensive review on fast dissolving tablet technology. *JAPS*, 2011, 1(5), s. 50-58. ISSN 2231-3354
11. ALHUSBAN F., ELSHAER A. M., KANSARA J. H., SMITH A. M., GROVER L. M., PERRIE Y., MOHAMMED A. R., Investigation of Formulation and Process of Lyophilised Orally Disintegrating Tablet (ODT) Using Novel Amino Acid Combination. *Pharmaceutics*, 2010, 2(1), s. 1-17. ISSN 1999-4923

12. HIRANI J. J., RATHOD D. A., VADALIA K. R., Orally Disintegrating Tablets: A Review, *TJPR*, 2009, 8(2), s. 161-172. ISSN 1596-9827
13. SAHARAN V. A., Freeze Drying Technologies for Developing Fast Dissolving/Disintegrating Tablets. In: SAHARAN V. A., *Current Advances in Drug Delivery through Fast Dissolving/Disintegrating Dosage Forms*, UAE: Bentham Science Publishers, 2017, s. 19-40, ISBN 978-1-68108-459-6
14. GAJZIOK J., RABIŠKOVÁ M., Orálně dispergovatelné lékové formy a technologie jejich výroby. *Čes Slov Farm*, 2010, 59(6), s. 251-255. ISSN 1805-4439
15. NADAVADEKAR P., KOLIYOTE S., Coprocessed Excipients for Orally Disintegrating Dosage Form. *IJPRR*, 2014, 3(4), s. 95-100. ISSN 2278-6074
16. GOHEL M. C., A review of co-processed directly compressible excipients. *JPPS*, 2005, 8(1), s. 76-93. ISSN 1482-1826
17. Disintequick ODT, Fir. lit., dostupné na:
http://www.sheffieldbioscience.com/Disintequick_ODT/ [cit. 26. 2. 2019]
18. DRAŠKOVIĆ M., DJURIŠ J., IBRIĆ S., PAROJČIĆ J., Functionality and performance evaluation of directly compressible co-processed excipients based on dynamic compaction analysis and percolation theory. *Powder technol*, 2018, 326, s. 292-301. ISSN 0032-5910
19. MORETON R. CH., Disintegrants in Tableting. In: AUGSBURGER L. L., HOAG S. W., *Pharmaceutical Dosage Forms – Tablets*. Vol 2, New York: I. H. USA, Inc., 3rd ed, 2008, s. 217-249. ISBN 978-0-8493-9015-9
20. MOHANACHANDRAN P. S., SINDHUMOL P. G., KIRAN T. S., Superdisintegrants: An Overview. *IJPSRR*, 2011, 6(1), s. 105-109. ISSN 0976-044X
21. MANGAL M., THAKRAL S., GOSWAMI M., GHAI P., Superdisintegrants: An Update Review. *Int J Pharm Pharm Sci Res*, 2012, 2(2), s. 26-35. ISSN 2249-0337
22. KOLEKTIV AUTORŮ. *Český lékopis 2017*, Praha: Grada publishing, a.s., 2017. ISBN 978-80-271-0500-7

23. KIBBE A. H., *Crospovidone*. In: SHESKEY P. J., COOK W. G., CABLE C. G., eds., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, London: Pharmaceutical Press, 8th ed., 2017, s. 285-287. ISBN 978-0-85711-271-2
24. LI J., WU Y., *Lubricants in Pharmaceutical Solid Dosage Forms*. *Lubricants*, 2014, 2(1), s. 21-43. ISSN 2075-4442
25. WANG J., WEN H., DESAI D., *Lubrication in tablet formulations*. *Eur J Pharm Biopharm*, 2010, 75(1), s. 1-15. ISSN 0939-6411
26. ALLEN L. V., LUNER P. E., *Magnesium stearate*. In: SHESKEY P. J., COOK W. G., CABLE C. G., eds., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, London: Pharmaceutical Press, 8th ed., 2017, s. 559-563. ISBN 978-0-85711-271-2
27. ALLEN L. V., *Calcium stearate*. In: SHESKEY P. J., COOK W. G., CABLE C. G., eds., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, London: Pharmaceutical Press, 8th ed., 2017, s. 157-159. ISBN 978-0-85711-271-2
28. MORETON R. C., *Sodium Stearyl Fumarate*. In: SHESKEY P. J., COOK W. G., CABLE C. G., eds., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, London: Pharmaceutical Press, 8th ed., 2017, s. 892-895. ISBN 978-0-85711-271-2
29. RAGNARSSON G., *Force-displacement and network measurements*. In: ALDEBORN G., NYSTROM C., eds., *Pharmaceutical powder compaction technology*, New York, Basel and Hongkong, Marcel Decker, Inc., 1st ed., 1996, Vol. 4, s. 77-97, ISBN 0-8247-9376-5
30. STAMM A., MATHIS C., *Verpressbarkeit von festen Hilfsstoffen für Direkttablettierung*. *Acta Pharm. Technol.*, 1976, 22, s. 7-16. ISSN 0340-3157
31. 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 1520-6017
32. BELOUSOV V. A., *K voprosu o vyrobe optimalnikh davlenii pressovana při tablettirovanii lekarstvennykh poroshkov*. *Chim. Farm. Zh.*, 1976, 10(3), s. 105-111