

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

**Katedra farmaceutické technologie**

## **DIPLOMOVÁ PRÁCE**

Studium vlastností tablet z přímo lisovatelného sorbitolu

2009

Eva Zemanová

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.

Za odborné vedení, ochotu, péči a cennou pomoc při vypracování této diplomové práce děkuji paní PharmDr. Jitce Mužíkové, Ph.D.

V Hradci Králové dne 4.5.2009

Eva Zemanová

# OBSAH

<b>1</b>	<b>ÚVOD</b> .....	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>TEORETICKÁ ČÁST</b> .....	<b>6</b>
2.1.	CHARAKTERISTIKA TABLET JAKO LÉKOVÉ FORMY.....	6
2.2.	VÝROBA TABLET.....	11
2.3.	PŘÍMÉ LISOVÁNÍ.....	15
2.3.1.	<i>Výhody a nevýhody přímého lisování</i> .....	16
2.3.2.	<i>Pomocné látky v přímém lisování</i> .....	17
2.3.3.	<i>Suchá pojiva – vlastnosti, dělení, zástupci</i> .....	19
2.3.3.1.	Modifikace suchých pojiv.....	20
2.3.3.2.	Suchá pojiva rozpustná ve vodě.....	23
2.3.3.3.	Suchá pojiva nerozpustná ve vodě.....	25
2.3.3.4.	Směsná suchá pojiva.....	26
2.3.3.5.	Cukerné alkoholy.....	28
2.3.3.5.1.	Sorbitol – Sorbitab <sup>®</sup> , Neosorb <sup>®</sup> .....	31
2.3.4.	<i>Mazadla – funkce, dělení, zástupci</i> .....	36
2.3.4.1.	Stearan hořečnatý.....	39
2.3.4.2.	Stearylfulmarát sodný.....	40
2.3.5.	<i>Léčivé látky v přímo lisovaných tabletách</i> .....	42
<b>3</b>	<b>CÍL PRÁCE</b> .....	<b>46</b>
<b>4</b>	<b>EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST</b> .....	<b>47</b>
4.1.	POUŽITÉ SUROVINY.....	47
4.2.	POUŽITÉ PŘÍSTROJE A ZAŘÍZENÍ.....	48
4.3.	POSTUP PRÁCE.....	49
<b>5</b>	<b>TABULKY A GRAFY</b> .....	<b>53</b>
5.1.	TABULKY.....	54
5.2.	GRAFY.....	87
<b>6</b>	<b>DISKUZE</b> .....	<b>92</b>
<b>7</b>	<b>ZÁVĚR</b> .....	<b>95</b>
<b>8</b>	<b>SOUHRN</b> .....	<b>97</b>
<b>9</b>	<b>LITERATURA</b> .....	<b>99</b>



# 1 ÚVOD

Cukerné alkoholy se stávají oblíbenými složkami farmaceutických přípravků z důvodu jejich sladivosti, nižšího obsahu kalorií a nekariogenních vlastností. Velmi pozitivní vlastností je jejich možnost užití diabetiky, neboť v těle významně nezvyšují koncentraci glukózy a insulinu jako např. sacharóza, glukóza a laktóza. Mezi nejtypičtější a nejdéle používané polyoly patří mannitol a sorbitol, dalšími jsou např. xylitol, laktitol, isomalt. Fyzikálně upravené formy těchto látek se používají také jako plniva do přímo lisovaných tablet. Jedná se o tablety klasické anebo žvýkací, u nichž je výhodné negativní teplo rozpouštění polyolů, které vyvolává chladivý pocit v ústech.<sup>10</sup>

Tato práce studuje vlastnosti tablet ze dvou typů sprejově sušeného sorbitolu. Sorbitol je izomer mannitolu. Na rozdíl od mannitolu je hygroskopický a více rozpustný ve vodě. Existuje ve čtyřech krystalických formách, nejvíce stabilní a nejlépe lisovatelná je  $\gamma$ -forma.<sup>11</sup> Pro přímé lisování se používá sorbitol vyrobený sprejovým sušením jeho roztoku anebo připravený rozpuštěním taveniny. Tyto dva typy se liší rozdílnými parametry struktury. Pro účel tabletování je z hlediska rozsahu velikosti částic výhodnější sprejově sušený sorbitol.<sup>13</sup>

## 2 TEORETICKÁ ČÁST

### 2.1. CHARAKTERISTIKA TABLET JAKO LÉKOVÉ FORMY<sup>1,2,3</sup>

Tablety jsou tuhé, pevné, tvarově určité výlisky z práškovitých nebo granulovaných léčiv a pomocných látek (tabletoviny), disperzní systém plynné fáze (vzduchu) ve fázi tuhé, v kterém obsah vzduchu (pórovitost) může být velmi malý.<sup>1</sup> Tablety jsou nejpoužívanější lékovou formou, protože poskytují mnoho výhod v oblasti výroby a spotřeby léčivých přípravků. I přes velký kapitál, který musí výrobci vložit do výroby tablet, mohou být vyrobeny v mnohem větších množstvích než jakékoli jiné lékové formy, tabletovací lisy jsou schopny produkovat asi jeden milion tablet za hodinu, přičemž tableta jako suchá léková forma podporuje stabilitu a obecně lze měřit „životnost“ tablet řádově v letech.

Jsou-li tablety řádně připraveny, poskytují přesné dávkování, než je tomu u většiny ostatních léků a vhodnou technologií lze maskovat nepříjemnou chuť a tím zlepšit přijetí tablety pacientem. Kromě toho jsou k dispozici technologie, které mohou zpozdit nebo jinak upravovat uvolňování aktivní složky z tablety. Tablety také nabízí všestranný systém léků, který lze podávat ve formě sublingválních, bukalních, rektálních a vaginálních tablet, nebo ve formě rozpustných, šumivých tablet a pastilek. Tablety mají tyto výhody pouze tehdy, mají-li správně naformulované složení a jsou-li správně vyrobeny.

Dobře připravená tableta by měla mít následující vlastnosti:<sup>2</sup>

1. Měla by v rámci povolených limitů obsahovat uvedenou dávku léku.
2. Měla by být dostatečně pevná, aby vydržela namáhání při výrobě, dopravě a manipulaci tak, aby se k pacientovi dostala neporušená.
3. Je třeba, aby dodala svoji dávku léku za požadované rychlosti.
4. Její velikost, chuť a vzhled by neměla snižovat přijetí pacientem.

Český lékopis 2005 Doplněk 2007 ve svém článku Tablety definuje tablety jako lékovou formu takto:<sup>3</sup>

## **TABLETY**

latinsky : **Tabulettae**,

synonymum : **Compressi**.

Jsou to pevné přípravky s obsahem jedné dávky léčivé látky nebo látek v jedné tabletě. Jsou určeny k perorálnímu podání, obvykle se získávají slisováním stejných objemů částic. Některé tablety se polykají celé, některé se žvýkají, některé se před podáním rozpouštějí nebo dispergují ve vodě a některé se ponechají v ústech, kde se z nich uvolňuje léčivá látka.

Částice jsou tvořeny jednou nebo více léčivými látkami s pomocnými látkami nebo bez nich. Pomocnými látkami jsou plniva, pojiva, vlhčiva, rozvolňovadla, kluzné látky, látky modifikující uvolňování léčiv v trávicím traktu, barviva schválená oprávněnou autoritou a chuťové a aromatické přísady.

Tablety jsou obvykle válcovitého tvaru, ploché nebo čočkovité, hrany mohou být zkosené. Mohou mít rýhy k usnadnění jejich rozdělení a mohou být označeny nápisem nebo značkami. Tablety mohou být obalené.

Český lékopis 2005 Doplněk 2007 rozlišuje několik druhů tablet:

- neobalené tablety;
- obalené tablety;
- šumivé tablety;
- tablety pro přípravu roztoku;
- tablety pro přípravu disperze;
- perorální tablety dispergovatelné v ústech;
- enterosolventní tablety;
- tablety s řízeným uvolňováním;
- orální tablety.

### **Neobalené tablety = Tabulettae non obtuctae**

- jsou jednovrstevné tablety vzniklé prostým lisováním částic nebo vícevrstevné tablety skládající se ze soustředných nebo souběžných vrstev získaných postupným lisováním částic různého složení. Mají obecné znaky tablet. Na lomu pozorovaném pod lupou je

patrna stejnoměrná struktura (jednovrstevné tablety) nebo vrstevnatá struktura (vícevrstevné tablety), nejsou patrný žádné známky obalování.

### **Obalené tablety = *Tabulettae obtuctae*,**

synonyma : *Potahované tablety, obalované tablety, dražé*

- jsou tablety tvořené jádrem pokrytými jednou (potahované tablety, filmem potažené tablety) nebo více vrstvami (dražované tablety nebo tablety s nalisovaným obalem) ze směsi různých látek, jako jsou přírodní nebo syntetické pryskyřice, gumy, želatina, změkčovadla (plastifikátory), neaktivní a nerozpustná plniva, cukry, polyalkoholy, vosky, povolená a autoritou schválená barviva, někdy chuťové a aromatické přísady a léčivé látky. Látky, které jsou určeny k obalování, jsou nanášeny ve formě roztoků nebo disperzí za podmínek umožňujících odpaření rozpouštědla.

Obalené tablety mají hladký povrch, často zbarvený a může být leštěný. Na lomu pozorovaném pod lupou je patrné jádro obklopené jednou nebo více souvislými vrstvami rozdílné struktury.

### **Šumivé tablety = *Tabulettae effervescentes***

- jsou neobalené tablety obsahující kyselé látky a uhličitany nebo hydrogenuhličitany, které za přítomnosti vody prudce reagují za vzniku oxidu uhličitého. Jsou určeny před podáním k rozpouštění nebo dispergaci ve vodě.

### **Tablety pro přípravu roztoku = *Tabulettae pro solutione*,**

synonymum - *Rozpustné tablety*

- jsou to neobalené nebo filmem potažené tablety. Jsou určeny k rozpuštění ve vodě před podáním. Vzniklý roztok může slabě opalizovat v závislosti na vlastnostech pomocných látek použitých při výrobě tablet.

### **Tablety pro přípravu disperze = *Tabulettae pro dispersione***

- jsou neobalené nebo filmem potažené tablety, které jsou před podáním určeny k dispergaci ve vodě za vzniku homogenní disperze.

### **Perorální tablety dispergovatelné v ústech = *Tabulettae perorales pro dispersione***



- jsou to neobalené tablety, které se po vložení do úst rychle dispergují ještě před jejich spolknutím.

#### **Tablety s řízeným uvolňováním = *Tablettae cum liberatione modificata***

- jsou obalené nebo neobalené tablety připravené pomocí vybraných pomocných látek nebo vybraných postupů použitých samostatně nebo v kombinaci tak, aby se dosáhlo vhodné rychlosti, místa nebo času uvolňování léčivé látky (látek).

#### **Enterosolventní tablety = *Tablettae enterosolventes*,**

synonymum – *Acidorezistentní tablety*

- je to druh tablet s řízeným uvolňováním, odolných vůči žaludeční tekutině a uvolňujících léčivou látku (léčivé látky) ve střevní tekutině. Obvykle se připravují ze zrněných prášků nebo částic již potažených acidorezistentním obalem, nebo v jiných případech pokrytím tablet acidorezistentním obalem. Tablety s acidorezistentním obalem mají charakter obalených tablet.

#### **Orální tablety = *Tablettae orales*,**

synonymum – *Tablety působící v dutině ústní*

- jsou to obvykle neobalené tablety. Jsou určeny k pomalému uvolňování a místnímu účinku léčivé látky (látek) nebo k uvolňování a vstřebávání léčivé látky (léčivých látek) v určité části úst. Vyhovují požadavkům článku Oromucosalia.

Tablety jsou velmi rozšířenou a často používanou lékovou formou. Musí proto vyhovovat zkouškám předepsaných lékopisem, které jsou následující :

1. zkouška rozpadavosti – je vyhovující v případě, že se tableta v předepsané kapalině rozpadne během předepsané doby, tím lze předpokládat, že se léčivo bude rozpouštět a bude přístupné pro absorpci,
2. zkouška disoluce – stanoví se množství uvolněné léčivé látky z tablet v předepsané kapalině a v předepsaném čase, na její realizaci lze použít přístroj míchadlový, košíkový nebo průtokový. Pokud se stanoví zkouška disoluce, nestanovuje se rozpadavost tablet,
3. zkouška na hmotnostní stejnoměrnost – předepsaný počet tablet se jednotlivě zváží a stanoví se jejich průměrná hmotnost, vypočítají se

odchylky jednotlivých hmotností od nalezené průměrné hmotnosti tablet a určí se, zda jsou tyto odchylky v povolených mezích,

4. zkouška na obsahovou stejnoměrnost – je založena na stanovení jednotlivých obsahů léčivé látky v předepsaném počtu tablet a určení, zda jednotlivé obsahy jsou v povolených mezích vzhledem k průměrné hodnotě obsahu (tato zkouška je mimořádně důležitá u tablet s velmi nízkým obsahem léčiva),
5. stanovení oděru neobalených tablet – oděrem se rozumí poškození neobalených tablet mechanickým namáháním za definovaných podmínek, při kterých jsou tablety vystaveny vzájemnému odírání, nárazům a pádům, čímž dochází k narušování jejich povrchu a/nebo mají tendenci k lámání a štěpení tablet,
6. zkouška pevnosti tablet – zjišťuje se odolnost tablet proti rozdrčení za definovaných podmínek, měří se síla potřebná k rozdrčení tablety.

Prioritní postavení v lékových formách mají tablety díky svým výhodám :<sup>1</sup>

- výroba – mechanizovaná a automatizovaná technologie ( lze transformovat prakticky všechna tuhá léčiva),
- snadná adjustace do obalu při výrobě ( balení usnadňující skladování a přenosnost),
- přesnost dávkování,
- aplikační komfort je vysoký a nevyžaduje žádný školený personál, pacienti je rádi přijímají,
- dlouhodobá stabilita (obsahují minimum vlhkosti),
- velmi dobrá biologická dostupnost léčiva z tablet ,
- vhodná volba složení tablet i technologického postupu – k dosažení požadovaných vlastností tablet (možnost maskování nepříjemné chuti a zápachu léčiva),
- lze tuto lékovou formu využít ve výrobě léků s řízeným uvolňováním léčiva, které jsou v souladu s rostoucími nároky na bezpečnost a účinnost farmakoterapie.

Určitými nevýhodami této lékové formy jsou :

- pomalejší nástup účinku ve srovnání s perorálními roztoky, suspenzemi nebo emulzemi,

- léčivo se stává biologicky dostupným až po rozpadu tablety na zrna granulátu a primární částice léčiv, které se podle svých vlastností absorbují v žaludku, častěji až v tenkém střevě,
- nemožnost aplikace při poruchách trávicího traktu,
- problémy s aplikací tablet u dětí a starších lidí.

## 2.2. VÝROBA TABLET<sup>1,4, 5,6,23</sup>

Základním procesem výroby tablet je lisování tabletoviny, což je směs léčivých a pomocných látek v předepsaném poměru nebo směs granulátu s extragranulárními pomocnými látkami, tj. rozvolňovadly a kluznými látkami. *Lisování tablet* je schopnost volně nasypných práškovitých částic látek se zhušťovat působením tlaku do pevného výlisku určitého tvaru. *Lisovatelnost* je složitá vlastnost sypkého materiálu, kterou lze vysvětlit plastickou deformací, zvýšenou adhezí styčných ploch a vzájemným vklíněním částic. Lisovatelnost je ovlivněna *krystalickým tvarem* (pravidelný tvar krystalů je pro lisování příznivý), *velikostí částic a zrn* (optimální průměrná velikost zrn je 0,25-0,30 mm), *teplotou tání* (materiály s nižší teplotou tání se plasticky deformují a lepí na matrice a trny již při relativně nízkých tlacích), *pórovitostí* (granulát značně pórovitý se lisuje obtížně) a *vlhkostí*.<sup>1</sup>

Lisování suchých, vhodně práškovaných nebo granulovaných léčiv se provádí v tabletovacím lisu. Vlastní lisovací zařízení se skládá z matrice a lisovacích trnů. Existují dva typy tabletovacích lisů : excentrické nebo rotační. Hlavní součástí excentrického lisu je lisovací stůl s maticí a pohyblivá násypka. Rotační lisy jsou uspořádány obráceně, mají větší počet pohyblivých matic a pevně umístěnou násypku.<sup>4</sup>

Lisování tablet lze rozdělit na čtyři stádia :<sup>1</sup>

- **počáteční stádium** – tabletovina je volně nasypána do matrice, horní trn je v kontaktu s povrchem tabletoviny,
- **stádium zhutnění** – stádium změn prostorového uspořádání částic v počátku působení lisovací síly, kdy částice tuhé látky se lépe prostorově uspořádají,

vyplňuje se interpartikulární prostor, zmenšuje se vzdálenost mezi nimi, u dobře lisovatelných systémů může už toto stadium vést ke vzniku soudržných výlisek,

- **stadium elastické (vratné) deformace** - po vyplnění interpartikulárních prostorů už částice nemohou ustupovat dále působící síle, mohou se zmenšovat jen intrapartikulární prostory, výlisek se dále zhušťuje a vzniká v něm napětí úměrné lisovatelnosti dané látky. Atomy, ionty a molekuly uspořádané za normálních podmínek, jejichž přitažlivé a odpudivé síly jsou v rovnováze, získávají potenciální energii, až do určité hodnoty napětí, po tzv. *hranici elasticity*. Přerušení působení síly má za následek návrat částic do původní polohy,
- **stadium plastické deformace** – charakterizují *trvalé* (ireverzibilní) změny a fixace tvaru tablety. Nastává *po překonání hranice elasticity* (meze toku), když atomy, ionty a molekuly opouštějí svoje původní uspořádání. Plastická deformace bývá často doprovázena i drcením částic, vytvářením nových mezipovrchů. Dodaná práce se spotřebovává na vytvoření nových mezipovrchů rozdrcených částic, na vyvolání změn krystalové mřížky a projevuje se i zvýšením teploty.

Při lisování tablet dochází k některým nežádoucím jevům :<sup>4</sup>

Během vytlačování tablety z tabletovacího lisu, se může vrchní vrstva oddělovat, nebo se mohou tvořit trhliny a později tableta puká. Příčinou může být nadbytek prachu v granulátu, lisování příliš velkým tlakem, lehce odřená matrice nebo špatně upravený trn lisu. Je-li tabletovina voluminózní a elastická, při prudkém nárazovém tlaku nemůže vzduch při lisování uniknout a tableta není soudržná. Poškozená plocha lisovacího trnu nebo vlhká tabletovina mohou způsobit narušení povrchu tablety.

Jiný nedostatek tablet je, že se drobí a lámou. To se přičítá nedostatečnému lisování nebo špatné adhezi granulátu. Je nutné přidávat jednu nebo více pomocných látek s dobrými adhezivními vlastnostmi, tato vlastnost je zapotřebí k zajištění dobrého míchání účinných a pomocných látek a aby se zabránilo segregaci.

Výrobu tablet lze realizovat různými způsoby, buď přímým lisováním (přímým tabletováním) nebo tabletováním granulátu, který je vyráběn suchou nebo vlhkou cestou.<sup>23</sup>

## 1.) GRANULAČNÍ METODY

Základem granulačních metod je příprava homogenní směsi léčivé látky (látek) s pomocnými látkami, tzv. *granulátu*. Granuláty jsou soubory hrubších, tuhých, suchých agregátů práškovitých částic (zrn) různého tvaru dostatečně odolných proti mechanickému namáhání. Hlavní význam mají jako poloprodukty pro výrobu tablet.

Důvodů pro přípravu granulátů je hned několik :

- zlepšení tokových vlastností tabletované směsi (čím větší částice, tím lepší tokové vlastnosti),
- zlepšení lisovatelnosti tabletované směsi a vytvoření kompaktního (pevného) výlisku,
- dosažení stejnoměrnosti léčiva v každé jednotlivé tabletě,
- zabránění segregaci (ve vzniklé homogenní směsi jsou částice přilepeny k sobě a nedokáží se oddělit, tím je zabráněno segregaci),
- snížení prašnosti.

Granulační metody se obvykle rozdělují na granulaci suchou a vlhkou (mokrou).

### a) SUCHÁ GRANULACE („ briketování “)

Je postupem, při kterém se vytvoří přechodně větší shluky (agregáty) a ty se potom rozdrobněním (desagregací) rozdělí na granulátová zrna. Přechodné agregáty jsou buď velké tablety tzv. *brikety*, nebo jinak tvarované (válcovité) výlisky. Suchá granulace je zrnění bez použití pojiva nebo vlhčiva a tepla na sušení, tím odpadá energeticky náročný proces sušení. Výlisky se dobře rozpadají a rozpouštějí, lehce přijímají vodu, protože částice nespojují pojiva. Předpokladem suché granulace je dostatečná plastická neformovatelnost práškové směsi.

Tato metoda je vhodná pro látky citlivé na vlhkost, ale při potřebných vyšších lisovacích tlacích a vynaložené energii je málo vhodná pro léčiva inaktivující se teplem (např. enzymy). Granulace za sucha je sice provozně jednoduchá a výhodná, ale nepřináší tak dobré výsledky jako granulace za vlhka, uplatňuje se hlavně ve výrobě léčiv, která jsou nestálá a vlhkou granulaci nesnášejí (např. kyselina acetylsalicylová).

## **b) VLHKÁ GRANULACE ( „ mokrá granulace “ )**

Použitelnost vlhké granulace je v porovnání se suchou granulací širší a univerzálnější,

protože přidáním kapalně fáze do tuhé práškovité směsi se podstatně zlepši její deformovatelnost a usnadní její aglomerace. Kapalnou fází mohou být vlhčiva (zpravidla líh různé koncentrace) nebo roztoky polymerů, jako je škrobový hydrogel, roztok želatiny, polyvinylpyrolidonu a velmi často roztoky celulózových éterů (metylcelulóza a hydroxymetylcelulóza).

Za vlhka se dosahuje velmi pravidelného rozdělení všech částí tabletoviny, zejména léčiv používaných v malých dávkách, barevných léčiv a barviv, což má příznivý vliv na stejnorodost obsahu v každé připravené tabletě. Také se touto metodou získávají potřebné tokové vlastnosti u léčiv podávaných ve větších dávkách, které se obvykle vyznačují právě špatnými tokovými a tabletovacími vlastnostmi. Na tuto změnu jejich sypanosti stačí podstatně menší množství pomocných látek v porovnání s tabletovinou na přímé lisování.

Nevýhodou mokré granulace je vysoká cena celého výrobního procesu a sušení materiálu, pro které se musí přenést do jiného zařízení např. do fluidní sušárny, čímž se doba celého granulačního procesu prodlužuje. Na závěr se k suchému granulátu přimísí extragranulární látky, jako jsou antiadhezivní a kluzné látky nebo některé látky podporující rozpad a rozpouštění. Takto vzniklá tabletovina je připravena na vlastní lisovací proces.

Vlhkou granulaci lze realizovat hnětením, tavením nebo ve fluidní vrstvě.

## **2.) PŘÍMÉ LISOVÁNÍ ( „ přímé tabletování “ )**

Přímým lisováním se zpracovává směs účinných a pomocných látek bez předcházející granulace. Je to postup velmi ekonomický a produktivní, protože odpadá již zmíněná výroba granulátů. Vzhledem k vlastnostem léčiv lze tento postup použít jen v omezeném počtu případů.<sup>4</sup>

Výroba pevných lékových forem, konkrétně tablet, se týká tří alternativních metod zpracování - vlhké granulace, suché granulace a přímého lisování.

Všechny tyto procesy mají následující společné problémy ve výrobě tablet :<sup>6</sup>

- hmotnostní nestejnomyěrnost tablet (špatné tokové vlastnosti),
- obsahová nestejnomyěrnost během mísení ( rozdílné hustoty složek tabletoviny),
- nedostatečná lisovatelnost pomocné látky z důvodu vlhké granulace a opakovaných lisovacích cyklů v suché granulaci, nebo nadbytečného použití mazadel a špatně lisovatelných složek ve formulaci,  
špatná rozpádivost tablet v důsledku nadměrného použití pojiva.

Kroky výroby tablet metodou vlhké granulace a přímým lisováním :<sup>5</sup>

**Vlhká granulace :**

1. vážení
2. mísení
3. vlhčení
4. protlačování přes granulaci síto
5. sušení
6. protlačování přes granulaci síto
7. přimísení kluzných látek, mazadel, eventuálně rozvolňovadel
8. lisování

**Přímé lisování :**

1. vážení
2. mísení
3. přimísení kluzných látek, mazadel, eventuálně rozvolňovadel
4. lisování

### **2.3. PŘÍMÉ LISOVÁNÍ** <sup>5,24</sup>

Ve Spojených státech začátkem devadesátých let asi 50% všech tablet bylo vyráběno přímým lisováním. V Evropě a na Dálném východě toto procento je daleko nižší, ale zájem o přímé lisování se neustále zvyšuje.<sup>5</sup> Počátky technologie přímého lisování spadají do 60. let 20. století, kdy byly představeny dvě zcela nové pomocné látky, speciálně navržené pro přímé lisování tablet, a to sprejově sušená laktóza (1962) a mikrokrystalická celulóza (1964), které odstartovaly „ revoluci “ přímého lisování. Tyto látky mají dobrou sypnost (zejména sprejově sušená laktóza) a lisovatelnost (mikrokrystalická celulóza) a označujeme je jako suchá pojiva. Od té doby byla dostupná

celá řada suchých pojiv pro přímé lisování. Vývoj v oblasti těchto pomocných látek – suchých pojiv neustále pokračuje.<sup>24</sup>

### 2.3.1. VÝHODY A NEVÝHODY PŘÍMÉHO LISOVÁNÍ<sup>5</sup>

VÝHODY :

- **jednoduchost a ekonomičnost procesu** – jsou dány značným snížením jednotlivých výrobních kroků v procesu přímého lisování, a tedy i menší potřebou zařízení a prostorů, nižší spotřebou energie a časovým zkrácením výrobního procesu,
- **větší stabilita** – odstraněním kroku vlhké granulace se zvyšuje stabilita léků (eliminace vlhkosti a tepla); menší změny tvrdosti a pórovitosti tablet ve srovnání s vlhkou granulací,
- **rozpad tablet na primární částice** – výsledné zvětšování povrchu primárních částic vede k rozpadu tablet lépe než u zrnitých agregátů granulátů v procesu granulace,
- **stejnoměrnost velikostí částic** – u granulátu, na rozdíl od přímo lisovatelných plniv, hustota a velikost částic závisí na roztoku pojiva, typu a délce mísení, volbě metody, a tím může dojít k negativnímu ovlivnění výsledných vlastností tablet.

NEVÝHODY :

- **nerovnoměrné rozptýlení léčivé látky** – léčiva obsažená v nízkých dávkách je technologicky možné přímo lisovat pouze s pomocí vhodných pomocných látek a zařízení. I zde však může nastat problém s rovnoměrným rozptýlením léčivé látky. Tablety obsahující vysoké dávky léčivé látky, která má špatnou lisovatelnost a tokové vlastnosti nebo nízkou sypanou hustotu, nemohou být vyrobeny metodou přímého lisování (nedostatek vlhkosti ve směsi může zapříčinit vznik statického



náboje, který pak vede k nemísitelnosti; rozdílná velikost částic nebo hustota mezi léčivem a pomocnou látkou způsobí rovněž nemísitelnost složek),

- **nedostatečně jednotný barevný odstín tablet,**
- **segregace** – přípravek vyrobený vlhkou granulací, jehož částice jsou společně přilepeny pojivem, má mnohem menší sklon k segregaci než přípravek, který je vyrobený přímým lisováním. Segregace je velkou nevýhodou přímého lisování během manipulace práškové směsi před lisováním. Opatrně je třeba zvážit rozdělení velikosti částic a částicové hustoty léčivých a pomocných látek. Jedním ze způsobů, jak omezit segregaci je, aby odpovídala distribuce velikosti částic a částicové hustoty léčivých a pomocných látek,
- **náročnější výběr léčivých a pomocných látek** – fyzikální a fyzikálně-mechanické vlastnosti léčivých a pomocných látek v přímo lisovatelné práškové směsi je nutné více vymežit a kontrolovat než u materiálů používaných ve vlhké granulaci, kde jsou upraveny roztokem pojiva (obvykle polymeru), který částice směsi aglomeruje zanechávajíc tenký povlak okolo částic a aglomerovanou hmotu. V přímém lisování jsou ale vlastnosti každého materiálu zachovány a přispívají k celkovým vlastnostem směsi,
- **vysoká cena plniv a pojiv** – ve srovnání s pojivy a plnivy používanými ve vlhké granulaci (např. mikrokrytalická celulóza, přímo lisovatelný škrob). Vysoké náklady na přímo lisovatelné pomocné látky jsou vyváženy tím, že se eliminují některé kroky výroby tablet jako je vlhká granulace a sušení.

### 2.3.2. POMOCNÉ LÁTKY V PŘÍMÉM LISOVÁNÍ<sup>1,6</sup>

V posledních letech nebyly zavedeny na trh chemicky nové pomocné látky pro přímé lisování, ale spíše se fyzikálně modifikují látky stávající. Důvodem jsou vysoké náklady na vývoj nových chemických látek. Přesto je tento vývoj potřebný z důvodu

zvyšujícího se počtu nových léčiv s různými fyzikálně chemickými a stabilitními vlastnostmi.

Dalšími faktory pro hledání nových látek jsou :<sup>6</sup>

- reálné zhodnocení přímého lisování jako procesu volby pro výrobu tablet,
- rostoucí poptávka po ideálním plnivu-pojivu, které může nahradit dvě nebo více látek,
- zvyšující se rychlost tabletovacích lisů, které vyžadují pomocnou látku s dobrou lisovatelností a tokovými vlastnostmi,
- nedostatek pomocných látek pro konkrétní třídu pacientů, jako jsou například diabetici, hypertonici a pacienti citliví na laktózu a sorbitol,
- rostoucí očekávání z účinnosti pomocných látek při řešení problémů rozpadu, rozpouštění a biologické dostupnosti.

Tři možné zdroje vedoucí ke vzniku nových pomocných látek :<sup>6</sup>

1. nové chemické entity jako pomocné látky,
2. nové třídy existujících látek,
3. nové kombinace existujících látek.

Léčiva, která by se vyznačovala dobrou lisovatelností a dala by se formovat bez jakýchkoliv pomocných látek, se vyskytují jen velmi zřídka. Bez přídavku farmaceutických pomocných látek nelze dosáhnout ani požadované vlastnosti tablet, např. jejich rozpadavost a disoluce.

Základní pomocné látky v přímém lisování jsou :<sup>1</sup>

- **suchá pojiva (přímo lisovatelná plniva)** – látky doplňující objem léčiva na technologicky potřebnou hmotnost tablety a zároveň zvyšující pojivové vlastnosti tabletoviny; jedna látka plní obě tyto funkce,

- **kluzné látky a mazadla** – látky snižující tření v násypce tabletovacího lisu, zlepšující skluz tabletoviny do matrice a bránící ulpívání tablety na stěnách matrice a na lisovacích trnech,
- **látky ovlivňující uvolňování léčiva** : *rozvolňovadla* – látky podporující rozpad a rozpouštění tablety; buď ve vodě bobtnají (škrob, škrobové deriváty), nebo reagují s kyselým prostředím žaludku ( $\text{NaHCO}_3$ ), a tak rozrušují tabletu, anebo *látky prodlužující uvolňování léčiva* – sem patří například deriváty celulózy.

### 2.3.3. SUCHÁ POJIVA – vlastnosti, dělení, zástupci <sup>5</sup>

Nejvýznamnějšími pomocnými látkami v přímém lisování, které tvoří velkou část objemu a hmotnosti tablety a zajišťují dobrou lisovatelnost směsi jsou suchá pojiva.

#### Základní požadavky na ně kladené jsou :

- **vysoká lisovatelnost** – zajištění pevnosti výlisku po skončení působení lisovacího tlaku, mnoho přímo lisovatelných pojiv je upraveno fyzikální modifikací pro zlepšení jejich lisovacích vlastností,
- **dobré tokové vlastnosti** – zajištění stejnoměrného naplnění matric (prášková směs by se měla sypat rychle a homogenně),
- **snadná mísitelnost** – vyvarování se tak segregaci,
- **vhodná velikost částic** – vliv na sypnost, lisovatelnost a smísení,
- **stabilita výlisku** – schopnost zůstat fyzikálně a chemicky nezměněné,
- **nízká citlivost k mazadlům,**
- **kompatibilita** se všemi složkami dané směsi,
- **fyziologická inertnost** – bezbarvé, bez chuti,
- **neovlivnění biologické dostupnosti léčiv,**
- **napomáhání rozpadu** tablet nebo **uvolnění** léčivých látek – jsou-li tyto efekty žádoucí,
- **konstantní kvalita** každé šarže,

- **efektivnost** vzhledem k vynaloženým nákladům,
- **dostupnost a přijatelná cena.**

Vzhledem tomu, že jedna pomocná látka nespĺňuje všechny tyto požadavky optimálně, využívá se kombinace dvou (zřídka více) pomocných látek, která zajišťuje přiměřené lisovací vlastnosti směsi a zároveň umožňuje splňovat požadovaná kritéria výlisků. Pouze některé pomocné látky lze přímo lisovat bez předchozí fyzikální modifikace, která zlepšuje sypné a lisovací vlastnosti suchých pojiv.

### **2.3.3.1. MODIFIKACE SUCHÝCH POJIV<sup>5,7</sup>**

Mezi nejvýznamnější modifikace patří :<sup>5</sup>

#### **1. Mletí a/nebo sítování**

Mnoho přímo lisovatelných materiálů je připravováno krystalizací. Velikost a tvar krystalu je vybírán pomocí sítování nebo, v některých případech, po mletí. Účelem sítovaných a mletých materiálů pro přímé lisování je zejména upravovat tokové vlastnosti, lisovatelnost je ovlivněna také (změnou vlastností částic – jejich povrchu, možná povrchová aktivace).

#### **2. Speciální krystalizační techniky**

Podmínky krystalizace určují velký rozsah vlastností přímo lisovatelných materiálů. Řízená krystalizace dává léčivým a pomocným látkám lepší tokové vlastnosti. Rekrystalizací částice získají nepravidelný tvar s oblými hranami, vykazující lepší lisovatelnost a nižší tření s lisovacími trny a matricemi. U polymorfních látek je lisovatelnost odlišná díky vnitřnímu uspořádání molekul uvnitř krystalu, závisí to na jejich krystalové struktuře.

Alternativní metody krystalizace mohou tedy zlepšit lisovací vlastnosti přímo lisovatelných materiálů.

#### **3. Sprejové sušení**

Sprejové sušení zahrnuje atomizaci vodného roztoku nebo suspenze do vodní

spršky. Díky sférické povaze kapalných částic je sprejově sušený materiál po vypaření vody tvořen porézními aglomeráty pevných částic kulovitěho tvaru jednotné velikosti. Procesem atomizace a typem sušící komory je řízena distribuce velikosti částic sprejově sušeného materiálu. Rychlé chlazení roztoku a vysoký stupeň krystalizace, jaké poskytují sprejové technologie, produkují tuhé látky s velmi neúplnými strukturami, které obsahují malé množství amorfního materiálu. Amorfní složka se chová jako pojivo.

Dále touto technologií dochází ke zvýšení sypanosti, která je dána sférickou povahou aglomerovaných částic.

#### **4. Granulace, aglomerace a potahování**

Granulace a aglomerace způsobí přeměnu malých kohezivních prášků se špatnou sypaností na přímo lisovatelnou formu s přijatelnou sypaností. Granulací vznikají částice kulovitěho tvaru s relativně vysokou sypanou hustotou a pevností, u aglomerace je tomu právě naopak, vznikají částice nepravidelněho tvaru s relativně nízkou sypanou hustotou a pevností. Mají-li primární částice vlastní vazebné vlastnosti, není nutný přídavek pojiva, v opačném případě je nutné přidat určité množství pojiva. Přítomnost malých částic v aglomerátech zvyšuje kompaktnost.

#### **5. Předbobtnání**

Stlačitelný škrob je vyráběn parciální hydrolyzou kukuřičného škrobu. Volný amylopektin zlepšuje vazebné vlastnosti, kdežto volná amylóza zlepší rozpad produktu.

#### **6. Dehydratace**

Termální nebo chemická dehydratace pevných látek způsobí zlepšení tokových a vazebných vlastností a zvýšení pevnosti u řady materiálů.

#### **7. Hybridizace**

Principem hybridizace je vzájemné působení práškových směsí. Při mísení hrubého a jemného prášku v daném poměru dochází k tvorbě elektrostatického náboje, který způsobí, že jemný prášek adhezuje na povrch hrubého prášku. Hybridizace způsobí rozptýlení prášků a dodá jim mechanickou/tepelnou energii k pevnému ukotvení jemných částic na povrchu částic hrubých a/nebo potažení hrubých částic jemnými částicemi. Nebyl by proces hybridizace proveden, mohlo by dojít k odtržení vnějšího (jemného) prášku od svého nosiče.

Předpokládá se, že tato nová technika v budoucnu najde svoje uplatnění.

Existuje několik možností, podle kterých je možné klasifikovat suchá pojiva. Jednou z těchto možností je rozdělení dle způsobu aplikace tablet (tablety s řízeným uvolňováním, pastilky, žvýkácí tablety, atd.). Další možností je rozdělení podle jejich chemické konstituce (viz. tab.č.1). Nevýhodou je, že látky, které jsou si chemicky podobné, mohou mít velmi odlišné tabletovací vlastnosti, nicméně tento způsob rozdělování je upřednostňován.

Suchá pojiva lze také dělit podle jejich fyzikálně-mechanických vlastností, což je založeno na chování částic v závislosti na rychlosti lisování a vlivu mazadla na fyzikální pevnost tablet. Přídavkem mazadla k přímo lisovatelné formulaci se může snížit fyzikální pevnost tablety, to se nazývá citlivost na mazadlo. Dalším rysem některých pojiv je ten, že se zvyšující se lisovací silou se snižuje pevnost tablety, což se nazývá stupeň citlivosti lisování.

Van der Voort Maarschalk a Bolhuis<sup>14</sup> identifikovali tři třídy látek a jejich chování během přímého lisování :

1. křehké materiály - vysoký sklon k fragmentaci již pod nízkým lisovacím tlakem,
2. materiály s nízkým sklonem k fragmentaci - k rozlomení dochází po 2. lisovací fázi,
3. plastické materiály - plastická deformace převažuje nad fragmentací.

Tab.č.1 : **Příklady suchých pojiv podle chemické konstituce (podle Bolhuise a Chowhana):**<sup>7</sup>

skupina	zástupce
celulóza	mikrokrytalická celulóza
	prášková celulóza
škrob a jeho deriváty	přírodní škroby
	modifikované škroby
anorganické soli	fosforečnan divápenatý
	fosforečnan trivápenatý
	dihydrát síranu vápenatého
polyoly	sorbitol
	mannitol
laktóza a její deriváty	monohydrát $\alpha$ -laktosa
	bezvodá $\alpha$ -laktosa
	bezvodá $\beta$ -laktosa
	sprejově sušená laktóza
	aglomerovaná laktóza
ostatní cukry	dextróza
	dextrát
směsná suchá pojiva	Ludipress
	Cellactosa
	Pharmatosa DCL 40

### 2.3.3.2. SUCHÁ POJIVA ROZPUSTNÁ VE VODĚ<sup>24</sup>

#### A) LAKTÓZA

Laktóza je disacharid, složený z jedné jednotky galaktózy a jedné jednotky dextrózy; přirozeně se nachází v mléce savců a vyrábí se ze syrovátky kravského mléka. Vyskytuje se ve formách  $\alpha$  a  $\beta$ , ve formě krystalické a amorfní. Krystalická  $\alpha$ -laktosa se vyskytuje ve dvou formách, ve formě monohydrátu a bezvodé formě, kdežto  $\beta$ -laktosa

existuje pouze ve formě bezvodé. Přestože krystalická frakce monohydrátu  $\alpha$ -laktosy se používá nejčastěji jako plnivo do tablet. Má velmi dobrou sypnost, ale ne moc dobrou lisovatelnost, její pojivové vlastnosti lze zvýšit prostřednictvím aglomerace.

Jako první aglomerovaná forma laktózy byla uvedena na trh známá pod názvem Tablettosa<sup>®</sup>, dále pak Pharmatosa<sup>®</sup> DCL 15. Jsou lépe lisovatelné než klasické sprejově sušené laktózy. *Sprejově sušená laktóza* se skládá ze sférických částic, obsahující 80 - 85% krystalů  $\alpha$ -laktosy a 15 - 20% amorfni laktózy. Tím je zajištěná dobrá sypnost, ale lisovatelnost není uspokojivá. *Bezvodá laktóza* je tvořena zejména bezvodou  $\beta$ -laktosou a zbytek tvoří bezvodá  $\alpha$ -laktosa (přibližně 25% obsahu). Může být vyráběna buď tepelným zpracováním nebo chemickou dehydratací  $\alpha$ -laktosy. Je přímo lisovatelná. Má dobré tokové a pojivové vlastnosti, ale vzniklé tablety se pomalu rozpouštějí, proto je její použití omezené.

## **B) SACHARÓZA**

Sacharóza je neredukující disacharid, složený z jedné jednotky fruktózy a jedné jednotky glukózy. Získává se z rostlinných zdrojů (cukrová třtina, cukrová řepa) - rafinací řepného a třtinového cukru. Pro účely přímého lisování se upravuje čistá sacharóza různými způsoby vzhledem k její špatné lisovatelnosti, vznikají tak modifikované cukry, jejichž vlastnosti jsou vhodnější a umožňují úspěšnější použití. Tablety s obsahem těchto sacharóz jsou citlivé na vlhkost, nerozpadají se, ale rozpouštějí, vyrábějí se pod ochrannými značkami např. DI-PAC<sup>®</sup> (obsahuje 97% sacharózy a 3% modifikovaných dextrinů), NU-TAB<sup>®</sup> (obsahuje 4% invertního cukru a 0,1 - 0,2% kukuřičného škrobu a stearanu hořečnatého).

## **C) DEXTRÓZA**

Dextróza je D-glukóza, jejíž roztok otáčí rovinu lineárně polarizovaného světla vpravo. K přímému lisování samotná dextróza není vhodná, používá se její produkt, vyráběný sprejovou krystalizací; známý jako dextrát - obsahuje 90% dextrózy, 5% maltózy a zbytek tvoří vyšší polysacharidy glukózy. Je dostupný ve dvou formách, ve formě monohydrátu a v bezvodé formě; lisovatelnost obou forem je výborná. Dextróza je volně rozpustná ve vodě, je vysoce hygroskopická, a proto její použití v atmosféře vysoké vlhkosti může způsobit problémy. Pro svoji sladkou chuť se používá k výrobě žvýkacích tablet.



## D) POLYOLY – SORBITOL, MANNITOL

Podrobný popis viz. kapitola 2.3.3.5. CUKERNÉ ALKOHOLY a 2.3.3.5.1. SORBITOL.

### 2.3.3.3. SUCHÁ POJIVA NEROZPUSTNÁ VE VODĚ<sup>24</sup>

## E) CELULÓZA

Celulóza se skládá z opakujících se jednotek glukózy, které jsou vzájemně spojeny  $\beta$ -1,4-glykosidickými vazbami. V roce 1964 byla zavedena jako suché pojivo *mikrokrystalická celulóza* (AVICEL<sup>®</sup>) a stala se tím velmi významnou pomocnou látkou pro přímé lisování tablet. Je složena z agregátů mikrokrystalů a je připravena z dřevní  $\alpha$ -celulosity kyselou hydrolyzou. Je hygroskopická a její tabletovací vlastnosti jsou závislé na obsahu vlhkosti. Vyznačuje se výbornou lisovatelností, vysokým dilučním potenciálem, nízkými tokovými charakteristikami a nízkou sypnou hustotou. Přímým lisováním se částice mikrokrystalické celulózy plasticky deformují a vzniklé tablety jsou velmi pevné. Má nízký koeficient tření, a proto není nutný přídavek mazadla. Obsahuje-li léčivé látky nebo jiné pomocné látky více než 20% dané formulace, je přítomnost mazadla žádoucí. Směs mikrokrystalické celulózy a 2% koloidního oxidu křemičitého vykazuje lepší tokové a pojivové vlastnosti než samotná mikrokrystalická celulóza. Další firemní produkty jsou např. : MICROCEL<sup>®</sup>, VIVAPUR<sup>®</sup>.

*Prášková celulóza* je čištěná, mechanicky rozmělněná celulóza. Ačkoliv poskytuje pevné výlisky, v porovnání s mikrokrystalickou celulózou má nízký diluční potenciál a nižší vazebné vlastnosti. Podobně jako mikrokrystalická celulóza má vlastní mazací vlastnosti, proto není nutné přidávat vyšší hladiny mazadel, což by vedlo ke snížení pevnosti tablet. Je známá např. pod firemním názvem : ARBOCEL<sup>®</sup>.

## F) ŠKROB

Škrob je tvořen dvěma polysacharidy – lineární amylozou (27%) a rozvětveným amylopektinem (73%). Je to široce užívaná pomocná látka v procesu přímého lisování. Ve své základní podobě však postrádá tokové a pojivové vlastnosti potřebné k tvorbě přijatelné tablety. Všechny škroby mají vysoký podíl elastické deformace, a proto neposkytují příliš pevné tablety. Ke zlepšení tokových vlastností bylo provedeno několik modifikací přírodního škrobu (fyzikální, chemické a mechanické změny).

Jen jedna modifikace se dočkala rozsáhlejšího uplatnění, a tou je předbobtnalý škrob, obchodním názvem Starch-1500<sup>®</sup>. Obsahuje 80% nemodifikovaného škrobu, 5% amylozy a 15% amylopektinu. Dobré tokové vlastnosti jsou dány kulovitým tvarem a distribucí velikosti částic. Jeho diluční potenciál je minimální, pevnost tablet nízká, proto se používá jako rozvolňovadlo.

## **G) ANORGANICKÉ VÁPENATÉ SOLI**

Nejčastěji používaná anorganická pomocná látka v procesu přímého lisování je fosforečnan divápenatý (firemní název : EMCOMPRESS<sup>®</sup>). Má dobrou sypnost, dobré tokové a pojivové vlastnosti, je nehygroskopický při relativní vlhkosti do 80% a jeho citlivost k mazadlům je nízká. Protože je ve vodě nerozpustný, tablety obsahující fosforečnan divápenatý (50% a více) se nerozpadají, je nutný přídavek rozvolňovadla, je však rozpustný v kyselém prostředí, jako jsou žaludeční šťávy.

K dispozici jsou i jiné anorganické soli například fosforečnan trivápenatý, síran vápenatý a uhličitan vápenatý.

### **2.3.3.4. SMĚSNÁ SUCHÁ POJIVA<sup>7,8,9,24</sup>**

Ačkoliv existuje mnoho pomocných látek, které mohou být přímo lisovatelné do tablet, většina z nich postrádá některé důležité vlastnosti ideální pomocné látky pro přímé lisování. Například sprejově sušená laktóza má dobré sypné vlastnosti, ale poskytuje relativně málo pevné tablety, zatímco mikrokrystalická celulóza (i přes její špatnou sypnost) dává vznik extrémně pevným tabletám. Z těchto důvodů je pochopitelné, že pro přímé lisování je vhodné kombinovat výhodné vlastnosti obou těchto látek pro zajištění vyhovujícího výlisku. Vlastnosti směsi pro přímé lisování zhodnotil pan Fell<sup>24</sup> následovně : vztah mezi lisovacími vlastnostmi směsi mohou být těžko předpovězeny na základě znalostí vlastností jednotlivých látek ve směsi.

Mnoho nových směsných pojiv vzniklo na základě smísení laktózy, buď v kombinaci se škrobem nebo celulózou. Jedno z nejstarších suchých pojiv, sprejově sušená laktóza, je ve skutečnosti směsná pomocná látka, protože se vyrábí ze dvou různých materiálů: monohydrát  $\alpha$ -laktosy je suspendován v roztoku laktózy, který obsahuje laktózu ve formě mutarotace.<sup>7</sup>

V posledních letech se objevila řada pomocných látek v podobě směsných látek, které mají výhody oproti fyzikální směsi jedné látky. Tyto kombinace zahrnují dvě a více pomocných látek. Nevýhodou je pevný poměr jednotlivých komponent, proto nemusí být kombinace více látek vždy optimální pro konkrétní léčivou látku nebo dávku v tabletě.<sup>24</sup>

Mezi suchá směsná pojiva patří například :

### **Ludipress<sup>®</sup> Led**

Ludipress<sup>®</sup> Led (BASF) je přímo lisovatelná pomocná látka s dobrými tokovými a tabletovacími vlastnostmi. Obsahuje 96,5% laktózy a 3,5% povidonu (Kollidon<sup>®</sup>), skládá se z porézních granulí. Vyrábí se aglomerací. Ludipress<sup>®</sup> Led je vhodný pro výrobu nízkodávkových léčiv pro přímé lisování.<sup>8</sup>

### **Cellactosa<sup>®</sup> 80**

Cellactosa<sup>®</sup> 80 obsahuje 75% monohydrátu  $\alpha$ -laktózy a 25% práškové celulózy. Celulózová vlákna v porézních částicích zajišťují dobrý rozpad tablet. Vyznačuje se výbornou sypností, pojivovými vlastnostmi a lepší lisovatelností než fyzikální směs jejich jednotlivých složek. Poskytuje pevnější tablety s delší dobou rozpadu.<sup>9</sup>

### **Pharmatosa<sup>®</sup> DCL 40**

Pharmatosa<sup>®</sup> DCL 40 je tvořena 95% bezvodé  $\beta$ -laktózy a 5% bezvodého laktitolu. Vazebné vlastnosti a vysoký diluční potenciál jsou u této směsi nejlepší ze všech ostatních komerčně dostupných produktů laktózy. Má velmi dobré tokové vlastnosti a při absorpci vody dochází k nárůstu vlhkosti směsi jen velmi málo.<sup>9</sup>

### **Prosolv<sup>®</sup>**

Prosolv<sup>®</sup> je směs silicifikované mikrokrystalické celulózy obsahující 98% mikrokrystalické celulózy a 2% koloidního oxidu křemičitého. Vyznačuje se výbornou sypností a lisovatelností, tablety jsou pevnější než z čisté mikrokrystalické celulózy a mají menší citlivost na přidavek mazadla.<sup>9</sup>

## **StarLac<sup>®</sup>**

StarLac<sup>®</sup> obsahuje 85% monohydrátu  $\alpha$ -laktosy a 15% kukuřičného škrobu, je vyroben sprejovým sušením. Výlisky mají optimální pevnost díky obsažené laktóze a přítomnost škrobu zajišťuje rychlý rozpad výlisků.<sup>9</sup>

### **2.3.3.5. CUKERNÉ ALKOHOLY** <sup>7,10,24</sup>

V současné době je stále větší zájem v odvětvích zabývajících se náhradou cukrů a ve farmaceutických přípravcích o alkoholy mono- a disacharidů, nazývané také polyoly. Důvodem tohoto zájmu je jejich sladká chuť, nízký obsah kalorií a nekariogenní vlastnosti. Velmi pozitivní vlastností je jejich možnost užití diabetiky, neboť v těle významně nezvyšují koncentraci glukózy, inzulínu, nebo kyseliny mléčné na rozdíl od běžných sacharidů, jako je sacharóza, glukóza a laktóza.<sup>7</sup>

V posledních letech bylo uvedeno na trh několik dalších polyalkoholů, kromě sorbitolu a manitolu, které lze použít jako suchá pojiva. Většinu těchto polyolů lze získat z přírodních zdrojů, jsou obvykle vyráběny hydrogenací mateřských molekul cukru.<sup>24</sup>

#### **SORBITOL**

Je to nejčastěji používaný polyol při výrobě tablet. Je dobře rozpustný ve vodě, poskytuje pevné tablety. Vytváří chladivý účinek v dutině ústní, proto se využívá zejména při výrobě žvýkacích tablet a pastilek. Je nekariogenní, čímž se zvyšuje jeho použití v této oblasti. Je hygroskopický, nevýhodou hygroskopičnosti sorbitolu bývá lepení směsi na povrch matrice, jestliže vlhkost překročí 50%. Při velmi vysoké vlhkosti sorbitol absorbuje dostatečné množství vody a dochází k rozpadu tablety.

Sorbitol se vyskytuje ve čtyřech krystalických formách. Bylo zjištěno, že  $\gamma$ -sorbitol je nejpoužívanější jako plnivo do tablet. Metodou výroby se ukázalo, že vliv na tabletovací vlastnosti mají také rozdílné tvary částic a jejich povrchové vlastnosti. Sprejově sušené varianty sorbitolu jsou k dispozici jako přímo lisovatelná plniva.<sup>10</sup>

Podrobný popis viz. kapitola 2.3.3.5.1. SORBITOL.

## MANNITOL

Je izomer sorbitolu. Podobně jako sorbitol se vyskytuje v několika polymorfních formách. Přípravuje se katalytickou redukcí různých cukrů. Mannitol je obvykle užíván pro svoji sladkou chuť k výrobě žvýkacích tablet a pastilek. Výhodou je, že je méně hygroskopický než sorbitol, jeho nevýhodou je vyšší cena. Nemodifikovaný mannitol díky svým špatným tokovým a vazebným vlastnostem nemůže být použit k výrobě tablet přímým lisováním.

Kanig<sup>10</sup> připravil přímo stlačitelný mannitol sprejovým chlazením taveniny. Toto bylo možné díky výjimečně vysoké tepelné stabilitě mannitolu ve srovnání s jinými cukry. Je možné také vyrobit eutektickou směs mannitolu s jinými sacharidy sprejovým chlazením nebo rekrystalizací. Všechny modifikované produkty mannitolu mají výborné tokové a lisovací vlastnosti. Granulovaný produkt mannitolu je znám například pod firemním označením MANNOGEM<sup>®</sup> 2080.

## LAKTITOL

Laktitol je vyráběn katalytickou hydrogenací laktózy. Je 0,4 krát sladivější než sacharóza a je běžně používán jako náhrada sacharózy v potravinách. Granulovaný laktitol je forma laktitolu, která se používá jako plnivo do tablet vyráběných přímým lisováním a je uváděn na trh pod výrobním názvem FINLAC<sup>®</sup> nebo LACTY-TAB<sup>®</sup>. Granulovaný laktitol je připraven procesem vlhké granulace. Tento produkt se skládá z mikrokystalických aglomerátů s průměrnou velikostí částic 160 mikrometrů. Lisovatelnost granulovaného laktitolu je vyšší než u mnoha jiných přímo lisovatelných pomocných látek, jejichž původem jsou sacharidy. Granulovaný laktitol vyžaduje pouze nízké koncentrace mazadla (0,2%) a má nízkou citlivost k mazadlům. Je dobře rozpustný ve vodě, tablety lisované z granulovaného laktitolu se postupně rozpouštějí z vnějšku než rozpadají.<sup>7</sup>

## XYLITOL

Xylitol je nejsladší cukerný alkohol. Pro svoji sladkou chuť je dobrým kandidátem jako pomocná látka pro výrobu žvýkacích tablet. Má negativní teplo rozpouštění, takže vyvolává chladivý efekt v ústech. Vyrábí se několik forem xylitolu : aglomerovaný xylitol je k dispozici jako Xylitab<sup>®</sup>, Xylitab 100 je granulovaný polydextrózou, Xylitab 200 je

granulovaný sodnou solí karboxymethylcelulózy a *Xylitab 300* je granulovaný roztokem xylitolu.

V rámci zkoušení tablet vyrobených z Xylitabu 100 a Xylitabu 200 bylo prokázáno, že jejich tokové vlastnosti jsou výborné. Xylitol v kombinaci s 0,5% stearanem hořečnatým a 0,5% kyselinou stearovou dávají nejlepší výsledky v zabránění lepení tabletovací směsi na stěny trnů lisu a také lze pomocí této kombinace mazadel získat přiměřeně pevné tablety. Xylitab 300 se používá ve směsi s jinými plnivy díky horší lisovatelnosti.<sup>7</sup>

## **ISOMALT**

Isomalt je směs hydrogenovaných mono- a disacharidů, jehož hlavní součásti jsou disacharidické alkoholy 1-O- $\alpha$ -D-glukopyranosyl-D-mannitol dihydrát a 6-O- $\alpha$ -D-glukopyranosyl-D-sorbitol. Isomalt je charakteristický sladkou chutí. Má několik výhod oproti jiným cukrům, je nekariogenní, má nízkou energetickou hodnotu (-39,4 kJ/kg), protože se nevstřebává v tenkém střevě, ale je hlavně fermentován střevními bakteriemi v tlustém střevě. Vzhledem ke své stabilní glykosidické vazbě je isomalt odolný vůči chemickému rozkladu.

Isomalt je k dispozici v různých velikostních frakcích částic a se dvěma různými rozpustnostmi (25 g a 42 g na 100 g roztoku, v uvedeném pořadí). Rozdílná rozpustnost je dána změnou molekulového poměru (vztaženo k vyššímu obsahu 6-O- $\alpha$ -D-glukopyranosyl-D-sorbitolu). Heckelova analýza ukázala, že isomalt se deformuje plasticky podobně jako sorbitol a mannitol, ale liší se v chování deformace od ostatních polyolů, jako xylitol a laktitol, což jsou křehké materiály. Z hlediska hygroskopicity tablety vyráběné z isomaltu jsou stabilnější než tablety s obsahem sacharózy nebo sorbitolu.

Existuje jedna speciální forma isomaltu, která byla navržena jako plnivo-pojivo k přímému lisování, jedná se o aglomerovaný produkt, který se skládá z malých primárních částic a je známý pod firemním označením Galen IQ<sup>TM</sup>. Má vynikající sypanost, nelepí se na trny lisu a má dobrou lisovatelnost. Vzhledem k jeho příznivým organoleptickým vlastnostem je obzvláště vhodný pro výrobu žvýkacích tablet a pastilek. Ve srovnání s pastilkami vyrobenými ze sacharózy nebo různých polyolů, pastilky vyrobené z isomaltu se rozpouštějí velmi pomalu.<sup>7</sup>

### 2.3.3.5.1. SORBITOL – Sorbitab<sup>TM</sup>, Neosorb<sup>®</sup> 10 - 15

Sorbitol byl objeven už v 19. století a stal se hlavním představitelem cukerných alkoholů, který se používá nejčastěji v potravinářském a farmaceutickém průmyslu. V přírodě se sorbitol nachází ve zralých plodech mnoha stromů a rostlin, v roce 1872 byl izolován z plodů rostliny *Sorbus americana* (česky : Jeřáb americký).<sup>10</sup>

#### Synonyma :

E 420; 1,2,3,4,5,6-hexanhexol; Sorbit; D-sorbitol

#### Chemický název : **D-glucitol**

Empirický vzorec : **C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>**

Strukturní vzorec : **HOCH<sub>2</sub>CH(OH)C(OH)<sub>2</sub>[CH(OH)]<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH**

#### Charakteristika :

Sorbitol je hexahydrický alkohol příbuzný s manózou. Po chemické stránce se jedná o izomer mannitolu. Nejvýznamnějšími rozdíly mezi sorbitolem a mannitolem jsou jejich hygroskopicitu a rozpustnost ve vodě; sorbitol je hygroskopický v relativní vlhkosti více než 65%, zatímco mannitol hygroskopický není, u sorbitolu je rozpustnost ve vodě vyšší než u mannitolu. Sorbitol ve srovnání s mannitolem je více dráždivý. Podle monografie v USP XXII může sorbitol obsahovat malé množství jiných vícesytných alkoholů.

Sorbitol se vstřebává pomaleji z gastrointestinálního traktu než sacharóza a je metabolizován játry na fruktózu a glukózu. Jeho kalorická hodnota je asi 16,7 J/g (4 cal/g). Je lépe tolerován diabetiky než sacharóza. Je nekariogenní, zabraňuje fermentaci orálním mikroorganismům a zanechává malý povlak na zubech. Sorbitol je bez zápachu, bílý nebo téměř bezbarvý, krystalický, hygroskopický prášek. Existuje ve čtyřech krystalických polymorfních formách (  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  ) a jedné amofní formě.

Shangraw a spol.<sup>10</sup> ukázal, že jejich vlastnosti jsou poněkud rozdílné a že existují značné rozdíly ve tvaru a struktuře různých produktů sorbitolu. Bylo zjištěno, že nejvíce stabilní forma je  $\gamma$ -sorbitol, má nejlepší lisovací vlastnosti, ale ukázalo se, že tablety mají

delší dobu rozpadu. Sorbitol je široce dostupný, kvalitní sortiment a polymorfní forma jako taková se zpracovává v granulích, šupinkách, nebo kuličkách do práškové formy.

### **Fyzikální a chemické vlastnosti :<sup>11</sup>**

Molekulová hmotnost : 182,17

Pravá hustota : 1,49 g / cm<sup>3</sup>

Sypná hustota : 0,448 g / cm<sup>3</sup>

Setřesná hustota : 0,400 g / cm<sup>3</sup>

Hygroskopicitá : Sorbitol je velmi hygroskopický prášek a vykazuje relativně značnou vlhkost (více než 60% při 25 °C).

Rozpustnost : Je prakticky nerozpustný v chloroformu a etheru, trochu v methanolu a dobře rozpustný ve vodě a ethanolu.

Inkompatibilita : V kyselém a zásaditém prostředí tvoří sorbitol s dvou- a třívalentními ionty kovů pevné a ve vodě rozpustné cheláty. Roztok sorbitolu reaguje s oxidem železnatým bezbarvě. Přídavkem sorbitolu se snižuje poměr penicilinů v neutrálních a vodných roztocích.

Stabilita a uchovávání : Sorbitol je relativně chemicky inertní a kompatibilní s většinou látek. Je stabilní na vzduchu, v chladu, nepodléhá katalytickým reakcím. Sorbitol se rozkládá při zvýšené teplotě, nebo v přítomnosti aminů. Je nehořlavý, nepodléhá korozi a je netěkavý.

Ačkoliv je odolný vůči fermentaci mnoha mikroorganismů, jeho roztok se konzervuje. Roztoky se musejí uchovávat ve skleněných, plastových, hliníkových a v nerezocelových nádobách. Roztoky pro injekce se sterilizují autoklávem. Objemný materiál je hygroskopický, a proto by se měl skladovat ve vzduchotěsných nádobách na chladném a suchém místě.



## Výroba a použití :

Výroba sorbitolu se provádí, buď vysokotlakou hydrogenací s měďnato-chromitými nebo nikelnatými katalyzátory, anebo elektrolytickou redukcí glukózy a kukuřičného sirupu. Zdrojem cukrů je cukrová třtina nebo cukrová řepa, disacharidy v nich obsažené hydrogenací hydrolyzují na dextrózu a fruktózu.

Sorbitol je široce používán ve farmaceutické výrobě jako pomocná látka a rovněž je rozšířeným produktem v potravinářství a kosmetice, používá se jako vlhčivo, plastifikátor, sladidlo nebo jako plnivo při výrobě tablet, která se provádí buď přes vlhkou granulaci nebo přímým lisováním. Zvláště se používá jako přísada do žvýkacích tablet nejen pro svoji sladkou chuť, ale také zanechává v ústech svěží a chladivý pocit. Při výrobě kapslí se používá jako plastifikátor želatiny. Do tekutých přípravků se sorbitol používá jako pomocná látka sladidlo, stabilizátor léčivých, vitaminových a antacidních suspenzí. Sorbitol se používá také jako přísada do injekčních a topických přípravků a z terapeutického hlediska se jedná o laxativum.

## Typy sorbitolu :

Někteří vědečtí pracovníci objevili speciální typy sorbitolu s ještě lepšími tabletovacími vlastnostmi. Jiní používají směs sorbitolu s mannitem, dextrózou nebo laktózou minimalizující problém samotného sorbitolu. V této studii autoři porovnávali dva typy sorbitolu : oba vhodné pro přímé lisování, ale s rozdílnou strukturou částic, velikostí částic a sypanou hustotou.<sup>12</sup> Jsou rozšířeny tyto dva rozdílné typy sorbitolu : **sorbitol typu A** (*instantní sorbitol*) a **sorbitol typu B** (*práškový sorbitol*).

Sorbitol typu A se vyrábí sprejovým sušením roztoku sorbitolu. Sprejově sušené sorbitoly obsahující více než 90%  $\gamma$ -sorbitolu se uvádějí na trh jako **Merck Sorbitol Instant** (speciální farmaceutická třída je **Karion Instant**). Sorbitol typu B se připravuje krystalizací taveniny a je známý například pod firemním označením **Neosorb 20/60 DC**.<sup>10</sup>

U obou dvou typů sorbitolu se jedná o  $\gamma$ -sorbitol. Vyhovují požadavkům evropského a amerického lékopisu. Tyto dva typy sorbitolu jsou připravovány rozdílnými metodami a oba se liší rozdílnými parametry struktury, které jsou využívány k charakteristice prášků a granulátů. Mikroskopicky je sorbitol typu A aglomerát nepravidelných částic s nerovným, zvrásněným povrchem, zatímco sorbitol typu B se jeví

více méně jako kulovité částice s hladkým povrchem, je hrubší, má větší rozsah velikostí a také vyšší syponost než sorbitol typu A. Pro účel tabletování je výhodnější rozsah velikosti částic sorbitolu typu A. Oba typy jsou plasticky deformovatelné pod vysokými lisovacími tlaky.<sup>12</sup>

- **SORBITOL typu A :**

- a) INSTANTNÍ SORBITOL ( obchodním názvem : Merck kat.číslo 3140 a 3557 )<sup>13</sup>**

Instantní sorbitol se vyrábí procesem sprejového sušení koncentrovaného roztoku velmi čistého sorbitolu. Jako většina druhů krystalického sorbitolu určeného k přímému lisování je tvořen z více než 90%  $\gamma$ -polymorfni formy. Velikost částic se pohybuje kolem 500  $\mu\text{m}$  (rozsah : 200 - 850  $\mu\text{m}$ ). Ve srovnání s jinými typy sorbitolu, instantní sorbitol je charakteristický poměrně velkým povrchem asi 1,0  $\text{m}^2/\text{g}$ , nízkou syponou hustotou asi 0,4 g/ml a nízkou setřesnou hustotou asi 0,5 g/ml. Materiál je prakticky bezprašný a má vynikající tokové vlastnosti.

Pro tabletování se používají dva druhy instantního sorbitolu : **Sorbitol Instant DAB 8, NF XVI, BP 80, E 420 (Merck Kat.číslo 3140)** a **Sorbitol Instant FG, NF XVI, FCC (Merck kat.číslo 3557)**. Tyto dva typy sorbitolu se liší obsahem mannitolu : typ 3140 obsahuje 0,5 - 2% mannitolu a typ 3557 obsahuje 5-7% mannitolu. Tabletovací vlastnosti obou typů instantního sorbitolu jsou rovnocenné.

Krystalická struktura instantního sorbitolu se skládá z neuspořádaných, vláknitých krystalů. Při lisování tablet z instantního sorbitolu dochází k interpenetraci krystalů a vytváření hladkého povrchu částic, který brání tabletu vůči atmosférické vlhkosti. Z hlediska hygroskopicity jsou tablety z instantního sorbitolu výrazně nižší než hygroskopické tablety z jiného typu krystalického sorbitolu. Instantní sorbitol je pomocná látka, která tvoří extrémně pevné tablety pro všechny lisovací síly a díky své krystalické struktuře vykazuje výborné lisovací vlastnosti.

Jednotlivé částice instantního sorbitolu jsou nepravidelného tvaru, protože se skládají z velkého množství velmi malých částic, které se slepují dohromady. V důsledku toho granule instantního sorbitolu vykazují mnoho nerovností a malých trhlinek. Tyto nerovnosti dávají tak jiné vlastnosti tomuto typu sorbitolu, a tak může být použit jako vynikající nosič nebo vehikulum pro léky ve stabilní tuhé směsi, která nemá tendenci se

oddělovat; má širokou použitelnost v praxi, např. v premixech, sirupech nebo suspenzích a v přímém lisování tablet.

Charakteristické vlastnosti :<sup>12</sup>

- výborná lisovatelnost,
- extrémní pevnost tablet – zejména při nízké lisovací síle, což je výhodné z hlediska opotřebování tabletovacích strojů,
- velmi nízký oděr tablet.

**b) SORBITAB™ SD 250 A SORBITAB™ SD 500 sprejově sušený sorbitol** <sup>14</sup>

SPI Pharma představuje dva produkty z linie krystalického sorbitolu. Sorbitab™ SD 250 a Sorbitab™ SD 500 jsou sprejově sušené typy sorbitolu, jejichž částice jsou kulovitého, jednotného tvaru. Vyznačují se výbornou sypností a vynikající lisovatelností, mohou se přímo lisovat. Tato charakteristická kombinace sorbitolu zanechává svěží pocit v ústech a pro svoji vysokou rozpustnost jsou vhodné také k výrobě žvýkacích nebo šumivých tablet.

Sprejově sušené sorbitoly se vyrábějí v různých velikostech částic. Sorbitab™ SD 250 má průměrnou velikost částic 250 µm a Sorbitab™ SD 500 má průměrnou velikost částic 500 µm. Výbornou lisovatelností Sorbitabu™ SD mají tablety vysokou pevnost.

Charakteristické vlastnosti :

- výborná lisovatelnost,
- kulovitý tvar částic – výborná sypnost,
- příjemný svěží pocit,
- vysoká rozpustnost,
- odpovídají požadavkům kompendia USP/NF a PhEur.

• **SORBITOL typu B :**

**NEOSORB® P 60 W a NEOSORB® P 20/60 DC** (firma : **Roquette Frères**)<sup>15</sup>

Roquette Frères vyrábí sorbitol ve dvou variantách : NEOSORB<sup>®</sup> P 60 W a NEOSORB<sup>®</sup> P 20/60 DC, oba jsou vhodné pro přímé lisování. Liší se velikostí částic, NEOSORB<sup>®</sup> P 60 W se perfektně hodí pro výrobu malých tablet, zatímco NEOSORB<sup>®</sup> P 20/60 DC je určen pro výrobu větších tablet. Oba umožňují snadnou a ekonomicky dostupnou výrobu tablet vysoké kvality. Jejich výborná lisovatelnost díky dendritické struktuře krystalů zajišťuje konstantní hustotu tablet.

Vyznačují se vynikající sypností, sladkou chutí a zanechávají chladivý pocit v ústech. Při výrobě lze neomezeně zvolit : tvar, velikost a konzistenci tablet (křehká, tvrdá, ke žvýkání). K mírnému poklesu pevnosti tablet může dojít, snižuje-li se hygroskopicitu tablet přidavkem mannitolu (okolo 20%).

#### Charakteristické vlastnosti :

- vysoká sypnost,
- výborná lisovatelnost,
- vysoká kvalita tablet.

#### **2.3.4. MAZADLA – funkce, dělení, zástupci<sup>1,16,17</sup>**

Mazadla jsou pomocné látky používané v přímém lisování tablet, označují se také jako antiadhezivní látky. Při přímém lisování tablet plní tyto funkce :

- a) zmenšují tření mezi tabletou a stěnou matrice,
- b) zabraňují lepení tablety na stěny matrice a plochy lisovacích trnů,
- c) zabezpečují odvod vznikajícího tepla z matrice tabletovacího lisu během fáze lisování tabletoviny.

Některá mazadla mohou také plnit funkci kluzných látek zvyšujících sypnost tabletoviny. Efekt kluzných látek ( i některých mazadel) spočívá v tom, že vyplňují povrchové nerovnosti částic (zrn granulátu), povrch se stává hladkým a interpartikulární tření mezi částicemi se snižuje, tím podporují plynulý tok tabletoviny do matrice.

#### Mazadla mohou působit dvojitým mechanismem :<sup>1</sup>

- a) kapalínovým (hydromechanickým) nebo
- b) stykovým (dotykovým) mazáním.

Při kapalinovém mazání se dva povrchy pohybují, jako by byly oddělené vrstvou kapalného mazadla. Na tomto principu působí minerální oleje, které se však při výrobě tablet používají jen zřídka, protože i ve velmi jemné disperzi vytvářejí na povrchu tablet mastné skvrny. Při stykovém mazání vyplývá mazací účinek z přilnavosti polární části mazadla ke kovovému povrchu matrice a lisovacích trnů, na kterém je jemná vrstvička hydrofilních kovových oxidů.

Většina mazadel, s výjimkou mastku (do 5%), se používají v koncentracích pod 1%. K běžně používaným mazadlům patří mastek, stearan hořečnatý, stearan vápenatý, kyselina stearová, hydrogenované rostlinné oleje a polyethylenglykol (PEG).

### **DĚLENÍ MAZADEL :<sup>16</sup>**

Mazadla se dělí dle jejich fyzikálních vlastností, zejména podle rozpustnosti (nerozpustnosti) ve vodě.

#### Mazadla nerozpustná ve vodě :

Vzhledem k hydrofobnímu charakteru mohou negativně ovlivňovat rozpad tablet a uvolňování léčivé látky (prodlužují dobu rozpadu a zpomalují rozpouštění tablet). Z tohoto důvodu by měla být použita v co nejnižší možné koncentraci a v co nejkratším čase, během kterého je mazadlo přimíseno do směsi. Jejich přídavek může současně významně snížit pevnost výsledné tablety, protože látky také mění charakter povrchu částic, ovlivňují vazebné síly mezi nimi a výsledkem jsou méně pevné tablety. Významným parametrem efektivity mazadel je specifický povrch. Při použití látek s velkým specifickým povrchem dochází ke značnému poklesu vypuzovacích sil a pevnosti tablety, tato mazadla mohou být také citlivější ke změnám v průběhu mísení. Přítomnost těchto látek snižuje pevnost tablet s plasticky deformujícími se plnivými v důsledku vytvoření filmu mazadla na částicích plniva během mísení. Toto se neděje u plniv, která se lisují mechanismem drcení částic.<sup>17</sup>

Přestože je jejich použití přednostně požadováno na styčné ploše mezi materiálem a stěnou tabletovacího lisu, je možné je rovněž přidat přímo do směsi připravované pro lisování. V tomto případě je však nutné mít na paměti, že v přítomnosti rozvolňovačů může dojít k obalení částic rozvolňovačem mazadlem, a tím ke snížení jeho účinnosti, zvláště jsou – li obě pomocné látky přidány současně v jednom mísícím kroku. Určitým řešením je přidání každé látky zvlášť, a to nejprve rozvolňovač, pak teprve mazadlo.

K velmi používaným mazadlům patří kyselina stearová a její vápenaté, hořečnaté a zinečnaté soli. Ty mohou reagovat s aminovou solí, jako je aminophylin, což má za následek uvolňování základní barvy tablety. Obecně mazadla založená na mastných kyselinách nejsou vhodná pro výrobu tablet, které musí být před použitím rozpouštěny (šumivé tablety).

Další zástupci mazadel nerozpustných ve vodě jsou uvedeny v tabulce níže uvedené (viz. tab.č.2).<sup>16</sup>

#### Mazadla rozpustná ve vodě :

V porovnání s hydrofobními mazadly nejsou hydrofilní mazadla tak efektivní. Při porovnání stupně disoluce výsledných tablet bylo zjištěno, že tablety s laurylsíranem sodným měly stupeň disoluce prokazatelně vyšší než tablety obsahující jako mazadlo stearan hořečnatý. Fyzikální směsi laurylsíranu se stearany mohou vést k dobrému kompromisu z hlediska mazacího účinku, pevnosti tablet a rozpadu tablet. Ukázalo se, že laurylsíran hořečnatý v koncentracích okolo 5% dosahuje stejného mazacího efektu jako stearan hořečnatý v koncentraci 2%.

Kromě laurylsíranu sodného (jako hlavního zástupce této skupiny) sem patří také některé syntetické rozpustné vosky připomínající polymery – polyethylenglykoly (PEG 4000, 6000) s vyšší molekulovou hmotností. Jejich lubrikační schopnost je menší než u stearanu hořečnatého. Jejich použití je omezeno zejména na šumivé tablety.

Další zástupci mazadel rozpustných ve vodě jsou uvedeny v tabulce níže uvedené (viz. tab.č.2).<sup>16</sup>

Tab.č.2 : Dělení mazadel a jejich zástupci<sup>16</sup>

Mazadla rozpustná ve vodě	Mazadla nerozpustná ve vodě
kyselina adipová	kyselina stearová a její soli ( $\text{Ca}^{2+}$ , $\text{Mg}^{2+}$ , $\text{Zn}^{2+}$ )
d,l - leucin	glyceryl monostearát
glyceryl triacetát	glyceryl palmitostearát
laurylsíran hořečnatý	hydrogenované rostlinné oleje
PEG 400, 6000 a 8000	minerální oleje
polyoxyethylen monostearan	parafíny
benzoan sodný	stearylfumarát sodný
laurylsíran sodný	talek
monolaurát sacharózy	vosky

### 2.3.4.1. STEARAN HOŘEČNATÝ<sup>18,19</sup>

Stearan hořečnatý je široce používán v kosmetice, potravinářství a farmaceutické technologii. Používá se jako mazadlo do tablet a kapslí v koncentracích 0,25 - 5% a také do ochranných krémů.

#### Synonyma :

oktadekanoát hořečnatý, hořečnatá sůl kyseliny stearové, kyselina oktadekanová

Empirický vzorec :  $\text{C}_{36}\text{H}_{70}\text{MgO}_4$

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

#### Charakteristika :

Stearan hořečnatý je jemný, bílý, precipitovaný nebo mletý prášek nízké sypné hustoty a slabého charakteristického zápachu. Prášek je na omak mazlavý a dobře adhezuje k pokožce. Obsahuje různé podíly palmitanu a olejanu hořečnatého.

## **Fyzikální a chemické vlastnosti :<sup>18</sup>**

Molekulová hmotnost : 591,34

Pravá hustota : 1,092 g/cm<sup>3</sup>

Sypná hustota : 0,159 g/cm<sup>3</sup>

Setřesná hustota : 0,286 g/cm<sup>3</sup>

Specifický povrch : 1,6 – 14,8 m<sup>2</sup>/g

Sypnost : kohezivní prášek se špatnou sypností.

Polymorfie : trihydrát (jehlicovitá forma), dihydrát (lamelární forma) s lepšími mazacími schopnostmi a anhydrit.

Rozpustnost : prakticky nerozpustný v ethanolu, ethanolu 95 %, etheru a vodě, lehce rozpustný v horkém benzenu a ethanolu 95 %.

Inkompatibilita : se silnými kyselinami, zásadami a solemi železa, neměl by se mísit se silně oxidujícími látkami.

Vyrábí se buď interakcí vodných roztoků chloridu hořečnatého se stearanem sodným nebo reakcí hydroxidu, oxidu nebo uhličitanu hořečnatého s kyselinou stearovou při vyšších teplotách. Stearan hořečnatý je hydrofobního charakteru, čímž prodlužuje dobu rozpadu tablet a snižuje stupeň disoluce. Přídavek stearanu hořečnatého snižuje pevnost tablet. Velmi důležitým aspektem přídavku stearanu je jeho specifický povrch. Mechanismus mazání stearanem hořečnatým zahrnuje povrchové krytí adsorpcí po počátečním mísení. Během mísení částice stearanu kloužou nebo adherují na povrch pomocné látky a vytvářejí tak diskontinuální film. Kontinuální obalení mazadlem se může uskutečnit pouze po lisování.<sup>19</sup>

Stearan hořečnatý je stabilní a měl by se uchovávat v dobře uzavřených nádobách na chladném a suchém místě.

### **2.3.4.2. STEARYLFUMARÁT SODNÝ<sup>25</sup>**

Stearyl fumarát sodný je široce používán jako mazadlo do kapslí a tablet v koncentracích 0,5% - 2,0%. Rovněž se používá v potravinářství.



Synonyma :

sodná sůl oktadecylesteru kyseliny fumarové; Pruv; monostearyl fumarát sodný

Empirický vzorec :  $C_{22}H_{39}NaO_4$

Strukturní vzorec :  $CH_3(CH_2)_{17}OCOCH=CHCOO^- Na^+$

Charakteristika :

Stearyl fumarát sodný je jemný, bílý prášek s aglomeráty částic hladkého a kulovitého tvaru, vyskytuje v čisté formě. Je méně hydrofobní než stearan hořečnatý nebo kyselina stearová a má menší retardační efekt při disoluci tablet než stearan hořečnatý. Používá se při nemožnosti použití stearanu hořečnatého.

**Fyzikální a chemické vlastnosti :**

Molekulová hmotnost : 390,5

Pravá hustota : 1,107 g/cm<sup>3</sup>

Sypná hustota : 0,2 – 0,35 g/cm<sup>3</sup>

Setřesná hustota : 0,3 – 0,5 g/cm<sup>3</sup>

Specifický povrch : 1,2 – 2,0 m<sup>2</sup>/g

Rozpustnost : prakticky nerozpustný v acetonu, chloroformu a ethanolu, lehce rozpustný v methanolu, rozpustný ve vodě v poměru 1 : 20000 při 25 °C; 1 : 10 při 80 °C; 1 : 5 při 90 °C.

Inkompatibilita : údajně s acetátem chlorhexidinu.

Stearyl fumarát sodný je vyroben reakcí stearylalkoholu s anhydridem kyseliny maleinové, vzniklý meziprodukt podléhá izomerizaci a dalším následujícím reakcím, jejichž výsledným produktem je stearyl fumarát sodný. Používá se do orálních farmaceutických lékových forem a působí hlavně jako netoxický a nedráždivý materiál. Při pokojové teplotě je stabilní (více než 3 roky), uchovává-li se ve skleněných lahvích s polyethylenovou šroubovací zátkou. Objemný materiál je uchováván v dobře uzavřených nádobách na chladném a suchém místě.

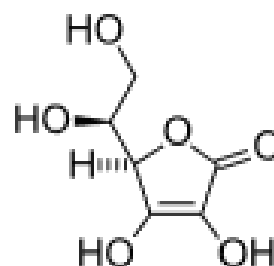
### 2.3.5. LÉČIVÉ LÁTKY V PŘÍMO LISOVANÝCH TABLETÁCH<sup>20</sup>

Bez jakékoliv předchozí úpravy jsou přímo lisovatelná pouze malá množství léčiv, v některých případech pouze v krystalické formě nebo ve formě hydrátu. U nízkodávkových léčiv může být nízká sypanost a stlačitelnost upravena přidáním vhodných pomocných látek. Vysokodávková léčiva (např. kyselina acetylsalicylová, chlorid sodný) se většinou upravují přidáním vhodného mazadla. Aby se dosáhlo u léčiv vhodných tokových vlastností pro přímé lisování, je požadováno odpovídající rozdělení velikosti částic. Nicméně naprostá většina vysokodávkových léčiv nemůže být přímo lisovatelná, proto je v tomto případě metodou volby přípravy tablet vlhká granulace. Některá léčiva jsou citlivá na vlhkost a teplotu (např. kyselina askorbová) nebo jejich zpracování metodou vlhké granulace vede ke vzniku křehkých tablet (např. paracetamol), a pro tato léčiva byla vyvinuta speciální přímo lisovatelná forma.

Lisovatelnost a stlačitelnost farmaceutických materiálů mohou být upraveny pomocí krystalového inženýrství a úpravy částic. Řízená krystalizace nebo alternativní techniky mohou zvýšit jak stlačitelnost, tak sypané vlastnosti léčiv. Například Gordon a Chowhan<sup>20</sup> provedli modifikaci krystalů naproxenu sférickou krystalizační technikou (přidáním roztoku naproxenu v acetonu do vody s následnou aglomerací krystalů s hexanolem, oktánolem, nebo toluenem). Navzdory možnosti vylepšení vlastností částic léčivé látky pomocí krystalizace a alternativních krystalizačních technik, nedočkaly se produkty těžící z této technologie úspěchu na komerční úrovni.

#### KYSELINA ASKORBOVÁ

Kyselina askorbová je citlivá na teplo a vysoce citlivá na vlhkost, neboť působením vlhkosti dochází k degradaci z důvodu oxidačních pochodů, vedoucích ke vzniku biologicky aktivní látky. Rozklad je doprovázen hnědnutím. Z tohoto důvodu je pro zpracování kyseliny askorbové do tablet volena metoda přímého lisování.



Při srovnání kvality tablet připravených z práškové kyseliny askorbové, která postrádá vhodnou sypanost a lubrikační vlastnosti, jsou vzniklé tablety z krystalické nebo potažené kyseliny askorbové uspokojivých kvalit. Při použití krystalické formy se středně velkými krystaly byly splněny požadavky přijatelné lisovatelnosti materiálu, relativně velké krystaly, pokrývající povrch vzniklé tablety, dodávaly tabletě kvůli odleskům mramorovaný vzhled. Potahovaná forma kyseliny askorbové, připravená granulačním procesem z práškové kyseliny askorbové a ethylcelulózy v prostředí bezvodého rozpouštědla, byla volně sypaná a měla zvýšenou stabilitu. Bylo však zjištěno, že potahovaná forma vyžaduje přidání většího množství mazadla než je tomu u krystalických forem. Použitím 35 – 40% Sterotexu nebo kyseliny stearové bylo možné se zcela vyhnout přidání alkalických stearanů, které by mohly urychlit hnědnutí. Nyström a spol.<sup>20</sup> prokázali, že suché smísení krystalické kyseliny askorbové s methylcelulózou mělo za následek zvýšení pevnosti tablet, přímo úměrné stupni obalení povrchu pojivem.

Bylo také zjištěno, že kyselina askorbová je křehký materiál se slabými interpartikulárními vazbami a působením lisovací síly se značně láme, proto je nezbytná přítomnost vhodného pojiva, které zvyšuje interpartikulární vazby tak, aby materiál reagoval na tlak při lisování elasticky a nedocházelo k fragmentaci. Pomocí fluidní granulace je možné připravit uspokojivě sypaný materiál obsahující vysoký podíl dobře lisovatelné kyseliny askorbové a to použitím kyseliny askorbové s velikostí částic  $\leq 100 \mu\text{m}$  s vodnými roztoky hydroxypropylmethylcelulózy, hydroxypropylcelulózy nebo škrobu ve funkci pojiva. Fluidní granulace zajišťuje efektivní pokrytí škrobem, čímž je docíleno zvýšení lisovatelnosti a stability ve srovnání s klasickou granulací.

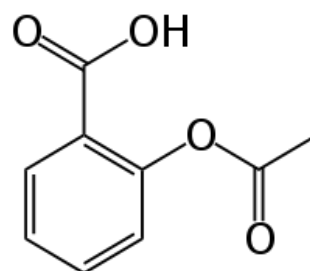
Potažená kyselina askorbová je vyráběna Hoffmann-La Roche pod obchodními názvy C-90, C-95 a Ascorbic Acid 98% DC. **C-90** je tvořena 90% mikronizovaných částic kyseliny askorbové, granulovaných se škrobem a laktózou. Dalším produktem je **C-95**, který obsahuje 95% kyseliny askorbové a 5% pomocných látek, hlavně methylcelulózy. **Ascorbic acid 98% DC** je kyselina askorbová granulovaná s methylcelulózou. Na trhu jsou známy ještě dvě potažené formy kyseliny askorbové, které vyrábí Takeda, jsou to formy speciálně upravené pro přímé lisování **C-97** a **C-97 SF** (Sugar-Free). Obě tyto formy obsahují 97% kyseliny askorbové, liší se v obsahu pomocných látek : **C-97** obsahuje 3% škrobu a **C-97 SF** 3% hydroxypropylcelulózy.

Bez použití suchého pojiva se při lisování tablet objevuje víčkování a praskání tablet. Odborné informace od dodavatele uvádí, že kyselina askorbová pro přímé lisování (C-97 nebo C-97 SF), produkuje výborné tablety v kombinaci s 5% mikrokrystalické celulózy nebo kukuřičného škrobu a 1 – 1,5% stearanu hořečnatého. V tomto případě je podíl vlhkosti tak nízký, že prakticky není rozdíl mezi použitím stearanu hořečnatého a stearové kyseliny, a tím je potlačen vliv na zabarvení. Přídavek většího množství škrobu má vliv na barevnou stabilitu v případě, že se stearan hořečnatý používá jako mazadlo. Při srovnání komerčně dostupných forem kyseliny askorbové se ukázalo, že tablety obsahující 5% Avicelu PH 101, 5% škrobu 1500 nebo 5% Emdexu vykazovaly víčkování, vrstvení a štípání. Při zvýšení použité koncentrace pomocných látek na 10% vznikaly kvalitní tablety bez jakýchkoliv defektů.

Pro přímé lisování se také používá modifikace kyseliny askorbové ve formě sodné soli, která se upravuje fluidní granulací a kombinací s malým množstvím škrobu (SE-99). Malou velikostí částic zajišťuje dobrou lisovatelnost. Vytvořením soli je také redukována kyselá chuť kyseliny askorbové. Od roku 1992 je také známa vápenatá sůl kyseliny askorbové, vhodná pro přímé lisování (C-CAL-97) v kombinaci s hydroxypropylmethylcelulózou a kyselinou vinnou. Působí jako zdroj vápníku a askorbátu.

## KYSELINA ACETYLSALICYLOVÁ

Kyselina acetylsalicylová má dobrou stlačitelnost a sypnost, i přesto bylo zjištěno při studiu lisovatelných vlastností, že dochází ke zřetelné plastické deformaci, která je charakterizována tlakem 35 MPa. Při lisovacím tlaku do 100 MPa dosahovala pórovitost výlisku hodnot blízkých nule a zřejmě záporných hodnot při zvýšení tlaku, neboť se zvýšila skutečná hustota krystalů. Ve fázi, kdy došlo k dekompresi, se rychle obnovila počáteční hustota, což mělo za následek vznik křehkých tablet. Plastické chování je přisuzováno existenci vysunutí rovin paralelně s povrchem krystalu. Přitažlivé síly vycházejí z Londonových disperzních sil, které působí na ploše skutečného výlisku mezi jednotlivými částicemi. Zřetelná plastická deformace, která vede k nízké pórovitosti výlisku, by měla vést k produktům s vysokou mechanickou pevností. Studie však prokázaly, že výlisky jsou křehké, dochází k narušení samotných krystalů, a také se



odlamují po obvodu po zrníčkách, což je dáno slabými interpartikulárními silami. Zjistilo se, že výlisek je schopen část energie poskytnuté v lisovací fázi vracet zpět ve fázi dekomprese, a to přímo úměrně lisovací síle. Příčinou přerušení kontaktů mezi jednotlivými částicemi je plastická regenerace během přerušení lisovacího tlaku, a tím dochází ke snížení mechanické pevnosti výlisku. Také to může být způsobeno zvýšením krystalické hustoty. Lisovací tlak zřejmě způsobuje polymorfni změny, a tím změny v krystalické hustotě.

Pro přímé lisování se kyselina acetylsalicylová vhodně upravuje pro zlepšení tokových vlastností, a to formou granulačního nebo speciálního krystalizačního procesu. Jedním z dodavatelů takového produktu je např. Bayer a Rhône-Poulenc.

### 3 CÍL PRÁCE

Cílem této práce bylo studium pevnosti a doby rozpadu tablet ze dvou typů přímo lisovatelného sorbitolu Sorbitabu™SD 250 a SD 500. Vlastnosti tablet se sledovaly v závislosti na lisovací síle, přídavku dvou typů mazadel ve dvou koncentracích a dvou typů léčivých látek v jedné koncentraci.

## 4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 4.1. POUŽITÉ SUROVINY

**Sorbitab™ SD 250** - sprejově sušený sorbitol /SPI Pharma, USA/

č.šarže: 40041-13

průměrná velikost částic: 250 μm

sypná hustota: 0,65 g/cm<sup>3</sup>

setřesná hustota: 0,7 g/cm<sup>3</sup>

obsah vlhkosti: 0,5%

**Sorbitab™ SD 500** - sprejově sušený sorbitol /SPI Pharma, USA/

č.šarže: 40036-19

průměrná velikost částic: 500 μm

sypná hustota: 0,55 g/cm<sup>3</sup>

setřesná hustota: 0,6 g/cm<sup>3</sup>

obsah vlhkosti: 0,36%

**Pruv®** - stearyl fumarát sodný /J. Rettenmaier & Söhne GmbH+Co, Rosenberg, SRN/

č. šarže: 31000303

specifický povrch: 1,2133 m<sup>2</sup>/g

**Stearan hořečnatý** /Acros organics, New Jersey, USA/

č. šarže: A 011241701

specifický povrch: 1,6083 m<sup>2</sup>/g

**Acidum ascorbicum** - kyselina askorbová /Northeast General Pharmaceutical Factory, Čína/

č. šarže: 04110135

Vyhovuje požadavkům ČL 2005.

**Acidum acetylsalicylicum** - kyselina acetylsalicylová /Merck KgaA, Darmstadt, SRN/

č. šarže: FRH 0603311

Vyhovuje požadavkům ČL 2005.

## **4.2. POUŽITÉ PŘÍSTROJE A ZAŘÍZENÍ**

### **Analytické váhy AND HR-120**

Výrobce: *A&D Company, Limited, Japan*

Analytické váhy s váživostí do 120g a citlivostí 0,1mg.

### **Digitální váhy KERN 440-33N**

Výrobce: *GOTTL KERN & SOHN GmbH*

Digitální váhy s váživostí do 200g a citlivostí 0,01g.

### **Mísící krychle KB 15S**

Výrobce: *Fy Erweka, SRN*

Krychle je vyrobena z nerez oceli, je umístěna na pohonné jednotce Erweka AR 401, objem krychle je 3,51 l, rychlost otáček je nastavitelná.

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

Výrobce: *Zwick GmbH & Co, SRN*

Zařízení vyvíjející sílu v tlaku i tahu do 50 kN při kontinuálně měnitelné rychlosti zatěžování. Pro lisování tablet na tomto přístroji bylo použito zvláštního přípravku složeného z matrice ( s dvojitým pláštěm a zajišťovací součástí), horního a dolního lisovacího trnu.

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

Výrobce: *K. Schleuniger and Co, Solothurn, Švýcarsko*

Motorem poháněný přístroj, určený pro měření rozměrů tablet a síly potřebné k destrukci radiálně situované tablety s konstantní rychlostí zatěžování.

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

Výrobce: *Fy Erweka, SRN*

Zařízení na stanovení doby rozpadu tablet dle požadavků ČL 2005.



### 4.3 POSTUP PRÁCE

V mísíci krychli KB 15S byly připraveny tabletové směsi. Poté byly z těchto tabletovacích směsí na materiálovém testovacím stroji Zwick/Roell lisovány tablety. Nejdříve za 24 hodin po vylisování byla stanovena pevnost tablet a doba rozpadu. Naměřené a vypočítané hodnoty byly zaznamenány do tabulek, statisticky a graficky zpracovány pomocí počítačových programů Excel a QC Expert. V případě nejasností rozdílů hodnot byl použit nepárový t – test na hladině významnosti 0,95.

#### • PŘÍPRAVA TABLETOVIN

Připraveno bylo 18 tabletovin následujícího složení :

##### 1. Suchá pojiva bez mazadel :

- Sorbitab<sup>TM</sup> SD 250
- Sorbitab<sup>TM</sup> SD 500

##### 2. Suchá pojiva s mazadly :

- Sorbitab<sup>TM</sup> SD 250 + 0,5% stearan hořečnatý
- Sorbitab<sup>TM</sup> SD 250 + 1% stearan hořečnatý
- Sorbitab<sup>TM</sup> SD 250 + 0,5% Pruv<sup>®</sup>
- Sorbitab<sup>TM</sup> SD 250 + 1% Pruv<sup>®</sup>
  
- Sorbitab<sup>TM</sup> SD 500 + 0,5% stearan hořečnatý
- Sorbitab<sup>TM</sup> SD 500 + 1% stearan hořečnatý
- Sorbitab<sup>TM</sup> SD 500 + 0,5% Pruv<sup>®</sup>
- Sorbitab<sup>TM</sup> SD 500 + 1% Pruv<sup>®</sup>

### 3. Směsi s léčivými látkami :

- Sorbitab<sup>TM</sup> SD 250 + kyselina acetylsalicylová (v poměru 1:1) + 1% stearan hořečnatý
- Sorbitab<sup>TM</sup> SD 250 + kyselina acetylsalicylová (v poměru 1:1) + 1% Pruv<sup>®</sup>
- Sorbitab<sup>TM</sup> SD 250 + kyselina askorbová (v poměru 1:1) + 1% stearan hořečnatý
- Sorbitab<sup>TM</sup> SD 250 + kyselina askorbová (v poměru 1:1) + 1% Pruv<sup>®</sup>
  
- Sorbitab<sup>TM</sup> SD 500 + kyselina acetylsalicylová (v poměru 1:1) + 1% stearan hořečnatý
- Sorbitab<sup>TM</sup> SD 500 + kyselina acetylsalicylová (v poměru 1:1) + 1% Pruv<sup>®</sup>
- Sorbitab<sup>TM</sup> SD 500 + kyselina askorbová (v poměru 1:1) + 1% stearan hořečnatý
- Sorbitab<sup>TM</sup> SD 500 + kyselina askorbová (v poměru 1:1) + 1% Pruv<sup>®</sup>

Suchá pojiva s mazadly se mísila 5 minut v mísící rychli KB 15S rychlostí 17 ot./min. Množství tabletoviny bylo 30 g. V případě směsi s léčivými látkami se mísilo nejprve léčivo se suchým pojivem po dobu 5 minut a následně se přidalo mazadlo na dalších 5 minut, rychlost mísení byla opět 17 ot./min. Množství tabletovin s léčivou bylo 20g.

- **PŘÍPRAVA TABLET**

Na materiálovém testovacím stroji T1-FRO 50 TH.A1F Zwick/Roell byly lisovány hladké tablety plochého tvaru bez půlící rýhy. Hmotnost jednotlivých tablet byla 0,5000 g  $\pm$  0,0010 g a průměr výlisku byl 13 mm. Celkem bylo lisováno 16 tablet od každé směsi (10 tablet pro testování pevnosti a 6 tablet pro zjištění doby rozpadu). Suchá pojiva bez mazadel byla lisována při lisovací síle 4,5 kN, suchá pojiva s mazadly při lisovacích silách 3, 4,5 a 6 kN a směsi s léčivými látkami při lisovací síle 6 kN.

Postup při lisování byl následující : Do matrice byl zasunut dolní lisovací trn, který byl fixován jisticím čepem. Následně byla do matrice kvantitativně přenesena tabletovina,

mírně sklepaná a volně zasunut horní lisovací trn. Takto naplněná matrice byla vložena mezi čelisti lisu. Lis byl spuštěn, rychlost posunu horního lisovacího trnu byla 1 mm/s. V okamžiku dosažení požadované lisovací síly se lis automaticky vypnul a zapnul se zpětný chod lisu, čelisti se od sebe oddálily a lisovací přípravek byl vyjmut z lisu. Po vyjmutí jisticího čepu byla tlakem na horní lisovací trn tableta z matrice vysunuta. Poté byla matrice důkladně vyčištěna.

- **MĚŘENÍ DESTRUKČNÍ SÍLY, VÝPOČET PEVNOSTI TABLET V TAHU A HODNOT LSR.**

Destrukční síla byla měřena nejdříve za 24 hodin po vylisování vždy u 10 tablet na Schleunigerově přístroji Tablet Tester M8. Tableta se umístila mezi čelisti přístroje nejprve axiálně, kdy přístroj změřil výšku tablety, poté radiálně byl změřen průměr tablety a následně byla tableta rozdracena čelistmi přístroje a změřena destrukční síla v Newtonech [N].

Ze získaných hodnot byla vypočítána pevnost tablet v tahu podle následujícího vzorce (1) :

$$P = \frac{2 \cdot F}{\pi \cdot d \cdot h}, \text{ kde} \quad (1)$$

**P**...pevnost tablety v tahu [MPa],

**F**...destrukční síla [N] ,

**d**...průměr tablety [mm],

**h**...výška tablety [mm].

Pro jednotlivé tabletoviny byly vyneseny grafické závislosti průměrných hodnot pevnosti tablet v tahu na lisovací síle pro obě suchá pojiva. Při lisovací síle 4,5 kN se počítala také hodnota LSR („lubricant sensitivity ratio”), která kvantifikuje citlivost suchých pojiv na přídavek mazadel. Cílem bylo porovnat a kvantifikovat vliv mazadel stearanu hořečnatého a Pruvu<sup>®</sup> na pevnost výlisků ze studovaných typů sorbitolů.

Hodnota LSR byla vypočítána z průměrných pevností tablet dle následujícího vzorce (2) :

$$LSR = \frac{C_{su} - C_{sl}}{C_{su}}, \text{ kde} \quad (2)$$

**C<sub>su</sub>**...pevnost tablet bez přídavku mazadla,

**C<sub>sl</sub>**...pevnost tablet s mazadlem.

Čím více je hodnota LSR bližší hodnotě 1, tím vyšší je citlivost suchého pojiva na přídavek mazadla a tím více se sníží pevnost tablet.<sup>22</sup>

### • MĚŘENÍ DOBY ROZPADU TABLET

Doba rozpadu tablet byla měřena nejdříve za 24 hodin po vylisování, a to u 6 tablet z každé směsi. K měření byl použit přístroj na stanovení doby rozpadu tablet a tobolek Erweka ZT 301 odpovídajícímu metodě Českého lékopisu 2005.

Hlavní součástí přístroje je pevný závěsný košík, v němž je ve vertikální poloze symetricky umístěno šest plastových trubic. Do každé trubičky byla vložena jedna tableta a po spuštění svislého pohybu košíčku do lázně s 800 ml čisté vody (zahřáté na teplotu  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ ) se začal měřit čas. V okamžiku úplného rozpadu tablety byl zaznamenán čas, experiment byl ukončen v okamžiku, kdy se rozpadla poslední tableta (tj. na síťce nebyl žádný zbytek). Voda v lázni byla vyměněna a opětovně vytemperována pro následující měření.

Naměřené hodnoty doby rozpadu tablet byly zaznamenány do tabulek a statisticky zpracovány pomocí počítačového programu QC Expert. Pro jednotlivé směsi byly vyneseny závislosti průměrných hodnot doby rozpadu na lisovací síle.

## 5 TABULKY A GRAFY

VYSVĚTLIVKY K TABULKÁM A GRAFŮM :

h.....	výška tablet
F.....	destrukční síla
P.....	pevnost tablet v tahu
IS.....	interval spolehlivosti pro průměr pevnosti (spolehlivost 95 %)
IS <sub>R</sub> .....	interval spolehlivosti pro průměr doby rozpadu (spolehlivost 95 %)
s.....	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr pevnosti
s <sub>R</sub> .....	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr doby rozpadu
s'.....	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro LSR
LSR.....	hodnota „lubricant sensitivity ratio“ citlivost pojiva na přídavek mazadla
LS.....	lisovací síla
DR.....	doba rozpadu
Stat.....	statistické údaje
S 250.....	Sorbitab™ SD 250
S 500.....	Sorbitab™ SD 500
St.....	stearan hořečnatý
Pr.....	stearyl fumarát sodný - Pruv®
ASA.....	kys. acetylsalicylová
ASC.....	kys. askorbová

Průměr tablet = 13,00 mm

## 5.1. TABULKY

### PEVNOST TABLET V TAHU

Tab.č. 1

<b>SORBITAB SD 250</b>			
lisovací síla 4,5 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	$\bar{O}P = 0,9373$ $s = 0,0627$ $IS = 0,0449$
3,56	73	1,0042	
3,58	69	0,9438	
3,58	70	0,9575	
3,60	71	0,9658	
3,59	70	0,9549	
3,63	64	0,8634	
3,62	64	0,8658	
3,61	68	0,9224	
3,68	64	0,8517	
3,52	75	1,0434	

Tab.č. 2

<b>SORBITAB SD 250</b>			
0,5% stearanu hořečnatého, lisovací síla 3 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	$\bar{O}P = 0,6856$ $s = 0,0465$ $IS = 0,0332$
3,73	52	0,6827	
3,75	61	0,7966	
3,75	49	0,6399	
3,74	55	0,7202	
3,73	52	0,6827	
4,47	64	0,7011	
3,71	49	0,6468	
3,77	50	0,6495	
3,76	52	0,6773	
3,79	51	0,6590	

Tab.č. 3

<b>SORBITAB SD 250</b>		
0,5% stearanu hořečnatého, lisovací síla 4,5 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,52	93	1,2938
3,49	86	1,2067
3,54	83	1,1482
3,56	79	1,0867
3,54	79	1,0929
3,50	86	1,2033
3,58	83	1,1354
3,56	80	1,1005
3,60	79	1,0746
3,54	81	1,1205
ØP = 1,1463 s = 0,0692 IS = 0,0493		

Tab.č. 4

<b>SORBITAB SD 250</b>		
0,5% stearanu hořečnatého, lisovací síla 6 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,35	117	1,7103
3,38	126	1,8255
3,38	108	1,5647
3,37	127	1,8455
3,39	112	1,6179
3,38	116	1,6807
3,37	118	1,7147
3,41	115	1,6515
3,39	116	1,6757
3,14	125	1,9495
ØP = 1,7236 s = 0,1166 IS = 0,0834		

Tab.č. 5

<b>SORBITAB SD 250</b>		
0,5% stearylfumarátu sodného, lisovací síla 3 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,71	48	0,6336
3,76	42	0,5470
3,77	46	0,5975
3,69	44	0,5839
3,71	45	0,5940
3,72	45	0,5924
3,72	49	0,6450
3,76	44	0,5731
3,71	45	0,5940
3,71	46	0,6072
ØP = 0,5968 s = 0,0279 IS = 0,0200		

Tab.č. 6

<b>SORBITAB SD 250</b>		
0,5% stearylfumarátu sodného, lisovací síla 4,5 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,56	78	1,0730
3,55	78	1,0760
3,52	77	1,0712
3,53	80	1,1098
3,54	83	1,1482
3,50	77	1,0774
3,57	71	0,9739
3,54	75	1,0375
3,50	72	1,0074
3,55	78	1,0760
ØP = 1,0650 s = 0,0492 IS = 0,0352		



Tab.č. 7

<b>SORBITAB SD 250</b>			
0,5% stearylfumarátu sodného, lisovací síla 6 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	$\bar{P} = 1,5832$ $s = 0,0785$ $IS = 0,0561$
3,34	119	1,7448	
3,33	110	1,6177	
3,37	111	1,6130	
3,40	105	1,5123	
3,42	104	1,4892	
3,32	111	1,6373	
3,32	105	1,5488	
3,37	108	1,5694	
3,35	102	1,4910	
3,35	110	1,6080	

Tab.č. 8

<b>SORBITAB SD 250</b>			
1% stearanu hořčnatého, lisovací síla 3 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	$\bar{P} = 0,4249$ $s = 0,0267$ $IS = 0,0191$
3,72	35	0,4607	
3,77	34	0,4416	
3,73	32	0,4201	
3,72	30	0,3949	
3,94	36	0,4474	
3,73	32	0,4201	
3,77	31	0,4027	
3,77	35	0,4546	
3,74	29	0,3797	
3,78	33	0,4275	

Tab.č. 9

<b>SORBITAB SD 250</b>		
1% stearanu hořečnatého, lisovací síla 4,5 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,51	57	0,7953
3,54	60	0,8300
3,54	60	0,8300
3,51	58	0,8092
3,50	54	0,7555
3,46	60	0,8492
3,50	64	0,8955
3,51	60	0,8371
3,52	52	0,7234
3,52	64	0,8904
$\bar{P} = 0,8216$ $s = 0,0540$ $IS = 0,0386$		

Tab.č.10

<b>SORBITAB SD 250</b>		
1% stearanu hořečnatého, lisovací síla 6 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,33	95	1,3971
3,34	87	1,2756
3,37	90	1,3078
3,37	97	1,4095
3,47	79	1,1149
3,37	88	1,2788
3,37	102	1,4822
3,38	85	1,2315
3,37	93	1,3514
3,37	96	1,3950
$\bar{P} = 1,3244$ $s = 0,1056$ $IS = 0,0755$		

Tab.č. 11

<b>SORBITAB SD 250</b>			
1% stearylfumarátu sodného, lisovací síla 3 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	$\bar{P} = 0,5500$ $s = 0,0174$ $IS = 0,0124$
3,69	42	0,5574	
3,74	44	0,5761	
3,71	43	0,5676	
3,71	43	0,5676	
3,71	41	0,5412	
3,74	40	0,5238	
3,71	42	0,5544	
3,72	41	0,5397	
3,70	41	0,5426	
3,70	40	0,5294	

Tab.č. 12

<b>SORBITAB SD 250</b>			
1% stearylfumarátu sodného, lisovací síla 4,5 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	$\bar{P} = 0,9633$ $s = 0,0395$ $IS = 0,0283$
3,52	72	1,0017	
3,54	75	1,0375	
3,51	65	0,9069	
3,53	69	0,9572	
3,50	68	0,9514	
3,54	69	0,9545	
3,52	71	0,9878	
3,55	69	0,9518	
3,55	66	0,9104	
3,52	70	0,9739	

Tab.č. 13

<b>SORBITAB SD 250</b>		
1% stearyl fumarátu sodného, lisovací síla 6 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,37	99	1,4386
3,40	95	1,3683
3,41	101	1,4505
3,38	99	1,4344
3,39	105	1,5168
3,40	102	1,4691
3,41	101	1,4505
3,40	107	1,5411
3,41	107	1,5366
3,36	100	1,4575
$\bar{P} = 1,4663$ $s = 0,0528$ $IS = 0,0378$		

Tab.č. 14

<b>SORBITAB SD 250 A KYS. ASKORBOVÁ V POMĚRU 1:1</b>		
1% stearanu hořečnatého, lisovací síla 6 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,10	32	0,5055
3,08	29	0,4611
3,08	28	0,4452
3,09	31	0,4913
3,03	30	0,4849
3,04	33	0,5316
3,06	34	0,5441
3,09	31	0,4913
3,05	31	0,4977
3,05	28	0,4496
$\bar{P} = 0,4902$ $s = 0,0324$ $IS = 0,0232$		

Tab.č. 15

<b>SORBITAB SD 250 A KYS. ASKORBOVÁ V POMĚRU 1:1</b>		
1% stearylfumarátu sodného, lisovací síla 6 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,05	30	0,4817
3,04	29	0,4672
3,16	32	0,4959
2,87	29	0,4948
3,04	31	0,4994
3,04	31	0,4994
3,06	29	0,4641
3,05	29	0,4656
3,09	30	0,4754
3,02	30	0,4865
$\bar{P} = 0,4830$ $s = 0,0142$ $IS = 0,0102$		

Tab.č. 16

<b>SORBITAB SD 250 A KYS. ACETYLSALICYLOVÁ V POMĚRU 1:1</b>		
1% stearanu hořečnatého, lisovací síla 6 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,16	62	0,9608
3,14	64	0,9981
3,12	67	1,0516
3,13	61	0,9544
3,09	61	0,9667
3,12	63	0,9888
3,11	63	0,9920
3,14	65	1,0137
3,13	64	1,0013
3,13	67	1,0483
$\bar{P} = 0,9976$ $s = 0,0334$ $IS = 0,0239$		

Tab.č. 17

<b>SORBITAB SD 250 A KYS. ACETYLSALICYLOVÁ V POMĚRU 1:1</b>		
1% stearylfumarátu sodného, lisovací síla 6 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,12	65	1,0202
3,14	60	0,9357
3,11	71	1,1180
3,07	61	0,9730
3,14	69	1,0761
3,15	70	1,0882
3,14	65	1,0137
3,12	72	1,1301
3,15	67	1,0416
3,19	71	1,0899

$\bar{P} = 1,0487$   
 $s = 0,0633$   
 $IS = 0,0452$

Tab.č. 18

<b>SORBITAB SD 500</b>		
lisovací síla 4,5 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,66	89	1,1908
3,67	84	1,1209
3,69	80	1,0617
3,66	88	1,1774
3,69	80	1,0617
3,63	80	1,0792
3,69	80	1,0617
3,69	79	1,0484
3,65	86	1,1538
3,68	80	1,0646

$\bar{P} = 1,1020$   
 $s = 0,0540$   
 $IS = 0,0387$

Tab.č. 19

<b>SORBITAB SD 500</b>			
0,5% stearanu hořečnatého, lisovací síla 3 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	$\bar{P} = 0,3325$ $s = 0,0156$ $IS = 0,0112$
3,88	25	0,3155	
3,87	28	0,3543	
3,88	26	0,3282	
3,86	25	0,3172	
3,89	25	0,3147	
3,88	28	0,3534	
3,92	27	0,3373	
3,91	26	0,3256	
3,91	28	0,3507	
3,88	26	0,3282	

Tab.č. 20

<b>SORBITAB SD 500</b>			
0,5% stearanu hořečnatého, lisovací síla 4,5 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	$\bar{P} = 0,7097$ $s = 0,0376$ $IS = 0,0269$
3,59	55	0,7502	
3,60	50	0,6801	
3,62	51	0,6899	
3,58	56	0,7660	
3,58	50	0,6839	
3,58	53	0,7250	
3,60	48	0,6529	
3,60	53	0,7210	
3,60	55	0,7482	
3,60	50	0,6801	

Tab.č. 21

<b>SORBITAB SD 500</b>		
0,5% stearanu hořečnatého, lisovací síla 6 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,42	84	1,2028
3,38	89	1,2895
3,40	85	1,2243
3,42	82	1,1742
3,39	83	1,1990
3,42	83	1,1885
3,39	80	1,1557
3,41	86	1,2350
3,41	88	1,2638
3,44	85	1,2100

$\bar{P} = 1,2143$   
 $s = 0,0405$   
 $IS = 0,0289$

Tab.č. 22

<b>SORBITAB SD 500</b>		
0,5% stearyl fumarátu sodného, lisovací síla 3 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,93	29	0,3614
3,92	29	0,3623
3,91	27	0,3382
3,88	28	0,3534
3,90	25	0,3139
3,87	31	0,3923
3,91	24	0,3006
3,90	27	0,3390
3,91	27	0,3382
3,88	26	0,3282

$\bar{P} = 0,3428$   
 $s = 0,0262$   
 $IS = 0,0187$



Tab.č. 23

<b>SORBITAB SD 500</b>		
0,5% stearylfumarátu sodného, lisovací síla 4,5 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,60	54	0,7346
3,59	56	0,7639
3,60	58	0,7890
3,59	53	0,7230
3,60	53	0,7210
3,57	51	0,6996
3,57	58	0,7956
3,59	52	0,7093
3,58	57	0,7797
3,56	54	0,7428
$\bar{P} = 0,7459$ $s = 0,0343$ $IS = 0,0245$		

Tab.č. 24

<b>SORBITAB SD 500</b>		
0,5% stearylfumarátu sodného, lisovací síla 6 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,39	86	1,2423
3,39	87	1,2568
3,40	82	1,1811
3,47	96	1,3548
3,38	85	1,2315
3,37	83	1,2061
3,39	89	1,2857
3,39	84	1,2134
3,44	78	1,1104
3,38	87	1,2605
$\bar{P} = 1,2343$ $s = 0,0648$ $IS = 0,0463$		

Tab.č. 25

<b>SORBITAB SD 500</b>			
1% stearanu hořečnatého, lisovací síla 3 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	$\bar{P} = 0,2520$ $s = 0,0138$ $IS = 0,0099$
3,92	20	0,2499	
3,90	19	0,2386	
3,93	21	0,2617	
3,89	22	0,2770	
3,93	19	0,2368	
3,89	20	0,2518	
3,90	19	0,2386	
3,89	19	0,2392	
3,92	21	0,2623	
3,90	21	0,2637	

Tab.č. 26

<b>SORBITAB SD 500</b>			
1% stearanu hořečnatého, lisovací síla 4,5 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	$\bar{P} = 0,5304$ $s = 0,0276$ $IS = 0,0197$
3,66	37	0,4951	
3,62	38	0,5141	
3,61	39	0,5290	
3,60	41	0,5577	
3,64	42	0,5650	
3,63	39	0,5261	
3,65	41	0,5501	
3,65	39	0,5232	
3,64	36	0,4843	
3,68	42	0,5589	

Tab.č. 27

<b>SORBITAB SD 500</b>			
1% stearanu hořečnatého, lisovací síla 6 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	$\bar{P} = 0,9159$ $s = 0,0238$ $IS = 0,0170$
3,45	64	0,9084	
3,43	61	0,8709	
3,45	66	0,9368	
3,44	65	0,9253	
3,43	67	0,9566	
3,42	65	0,9307	
3,46	65	0,9200	
3,47	64	0,9032	
3,33	62	0,9118	
3,50	64	0,8955	

Tab.č. 28

<b>SORBITAB SD 500</b>			
1% stearylfumarátu sodného, lisovací síla 3 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	$\bar{P} = 0,3203$ $s = 0,0102$ $IS = 0,0073$
3,91	27	0,3382	
3,90	25	0,3139	
3,90	26	0,3265	
3,90	24	0,3014	
3,96	26	0,3215	
3,93	26	0,3240	
3,92	26	0,3248	
3,91	25	0,3131	
3,90	26	0,3265	
3,91	25	0,3131	

Tab.č. 29

<b>SORBITAB SD 500</b>		
1% stearylfumarátu sodného, lisovací síla 4,5 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,60	51	0,6938
3,63	50	0,6745
3,60	51	0,6938
3,61	51	0,6918
3,62	49	0,6629
3,62	48	0,6493
3,62	49	0,6629
3,63	54	0,7285
3,63	51	0,6880
3,59	52	0,7093
$\bar{P} = 0,6855$ $s = 0,0237$ $IS = 0,0169$		

Tab.č. 30

<b>SORBITAB SD 500</b>		
1% stearylfumarátu sodného, lisovací síla 6 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,46	65	0,9200
3,49	69	0,9682
3,46	66	0,9341
3,49	66	0,9261
3,46	69	0,9766
3,47	70	0,9879
3,47	70	0,9879
3,45	67	0,9510
3,47	66	0,9314
3,46	67	0,9483
$\bar{P} = 0,9532$ $s = 0,0256$ $IS = 0,0182$		

Tab.č. 31

<b>SORBITAB SD 500 A KYS. ASKORBOVÁ V POMĚRU 1:1</b>		
1% stearanu hořečnatého, lisovací síla 6 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,01	11	0,1790
3,09	17	0,2694
3,08	15	0,2385
3,11	18	0,2834
3,09	13	0,2060
3,08	15	0,2385
3,05	13	0,2087
3,09	12	0,1902
3,14	17	0,2651
3,03	13	0,2101
$\bar{P} = 0,2289$ $s = 0,0356$ $IS = 0,0254$		

Tab.č. 32

<b>SORBITAB SD 500 A KYS. ASKORBOVÁ V POMĚRU 1:1</b>		
1% stearylfumarátu sodného, lisovací síla 6 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,00	12	0,1959
3,03	13	0,2101
3,00	12	0,1959
3,09	12	0,1902
3,03	13	0,2101
3,03	10	0,1616
3,15	15	0,2332
3,00	14	0,2285
3,06	18	0,2881
3,07	17	0,2712
$\bar{P} = 0,2185$ $s = 0,0382$ $IS = 0,0273$		

Tab.č. 33

<b>SORBITAB SD 500 A KYS. ACETYLSALICYLOVÁ V POMĚRU 1:1</b>		
1% stearanu hořečnatého, lisovací síla 6 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,17	59	0,9114
3,17	57	0,8805
3,25	59	0,8890
3,17	58	0,8960
3,16	58	0,8988
3,18	55	0,8470
3,20	60	0,9182
3,18	60	0,9240
3,16	61	0,9453
3,19	57	0,8750
$\bar{P} = 0,8985$ $s = 0,0279$ $IS = 0,0200$		

Tab.č. 34

<b>SORBITAB SD 500 A KYS. ACETALSICYLOVÁ V POMĚRU 1:1</b>		
1% stearylfumarátu sodného, lisovací síla 6 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,16	62	0,9608
3,14	60	0,9357
3,17	60	0,9269
3,15	66	1,0261
3,16	62	0,9608
3,19	63	0,9671
3,23	61	0,9248
3,11	60	0,9448
3,15	65	1,0105
3,12	60	0,9417
$\bar{P} = 0,9599$ $s = 0,0341$ $IS = 0,0244$		

STATISTICKÉ ÚDAJE PRO PEVNOST TABLET V TAHU A HODNOTY LSR

Tab.č. 35

<b>SORBITAB SD 250</b>						
	<b>LS [kN]</b>	<b>ØP [MPa]</b>	<b>s</b>	<b>IS</b>	<b>LSR</b>	<b>s'</b>
<b>bez mazadla</b>	<b>4,5</b>	0,9373	0,0627	0,0449	-	-
<b>0,5% St.</b>	<b>3</b>	0,6856	0,0465	0,0332	-	-
	<b>4,5</b>	1,1462	0,0692	0,0493	-0,2230	0,0348
	<b>6</b>	1,7236	0,1166	0,0834	-	-
<b>1% St.</b>	<b>3</b>	0,4249	0,0267	0,0191	-	-
	<b>4,5</b>	0,8216	0,0540	0,0386	0,1234	0,0260
	<b>6</b>	1,3244	0,1056	0,0755	-	-
<b>0,5% Pr.</b>	<b>3</b>	0,5968	0,0279	0,0200	-	-
	<b>4,5</b>	1,0650	0,0492	0,0352	-0,1362	0,0292
	<b>6</b>	1,5832	0,0785	0,0561	-	-
<b>1% Pr.</b>	<b>3</b>	0,5500	0,0174	0,0124	-	-
	<b>4,5</b>	0,9633	0,0395	0,0283	-0,0277	0,0255
	<b>6</b>	1,4663	0,0528	0,0378	-	-

Tab.č. 36

<b>SORBITAB SD 500</b>						
	<b>LS [kN]</b>	<b>ØP [MPa]</b>	<b>s</b>	<b>IS</b>	<b>LSR</b>	<b>s'</b>
<b>bez mazadla</b>	<b>4,5</b>	1,1020	0,0540	0,0387	-	-
<b>0,5% St.</b>	<b>3</b>	0,3325	0,0156	0,0112	-	-
	<b>4,5</b>	0,7097	0,0376	0,0269	0,3560	0,0147
	<b>6</b>	1,2143	0,0405	0,0289	-	-
<b>1% St.</b>	<b>3</b>	0,2520	0,0138	0,0099	-	-
	<b>4,5</b>	0,5304	0,0276	0,0197	0,5187	0,0109
	<b>6</b>	0,9159	0,0238	0,0170	-	-
<b>0,5% Pr.</b>	<b>3</b>	0,3428	0,0262	0,0187	-	-
	<b>4,5</b>	0,7459	0,0343	0,0245	0,3231	0,0144
	<b>6</b>	1,2343	0,0648	0,0463	-	-
<b>1% Pr.</b>	<b>3</b>	0,3203	0,0102	0,0073	-	-
	<b>4,5</b>	0,6855	0,0237	0,0169	0,3780	0,0118
	<b>6</b>	0,9532	0,0256	0,0182	-	-

Tab.č. 37

<b>SORBITAB SD 250 A KYSELINA ACETYLSALICYLOVÁ V POMĚRU 1:1</b>				
<b>mazadlo</b>	<b>LS [kN]</b>	<b>ØP [MPa]</b>	<b>s</b>	<b>IS</b>
<b>1% St.</b>	<b>6</b>	0,9976	0,0334	0,0239
<b>1% Pr.</b>	<b>6</b>	1,0487	0,0633	0,0452
<b>SORBITAB SD 500 A KYSELINA ACETYLSALICYLOVÁ V POMĚRU 1:1</b>				
<b>1% St.</b>	<b>6</b>	0,8985	0,0279	0,0200
<b>1% Pr.</b>	<b>6</b>	0,9599	0,0341	0,0244
<b>SORBITAB SD 250 A KYSELINA ASKORBOVÁ V POMĚRU 1:1</b>				
<b>1% St.</b>	<b>6</b>	0,4902	0,0324	0,0232
<b>1% Pr.</b>	<b>6</b>	0,4830	0,0142	0,0102
<b>SORBITAB SD 500 A KYSELINA ASKORBOVÁ V POMĚRU 1:1</b>				
<b>1% St.</b>	<b>6</b>	0,2289	0,0356	0,0254
<b>1% Pr.</b>	<b>6</b>	0,2185	0,0382	0,0273



## DOBA ROZPADU TABLET A JEJÍ STATISTICKÉ ÚDAJE

Tab.č. 38

<b>SORBITAB SD 250</b>		
<b>LS [kN]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
4,5	1,02	ØDR [min] 1,13
	1,08	
	1,12	s <sub>R</sub>
	1,15	0,08
	1,20	IS <sub>R</sub>
	1,23	0,08

Tab.č. 39

<b>SORBITAB SD 250</b> 0,5% stearanu hořčnatého		
<b>LS [kN]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
3	1,45	ØDR [min] 1,60
	1,55	
	1,60	s <sub>R</sub>
	1,63	0,10
	1,67	IS <sub>R</sub>
	1,72	0,10

Tab.č. 40

<b>SORBITAB SD 250</b> 0,5% stearanu hořčnatého		
<b>LS [kN]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
4,5	1,37	ØDR [min] 1,54
	1,42	
	1,48	s <sub>R</sub>
	1,53	0,15
	1,65	IS <sub>R</sub>
	1,77	0,16

Tab.č. 41

<b>SORBITAB SD 250</b> 0,5% stearanu hořčnatého		
<b>LS [kN]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
6	1,60	ØDR [min]
	1,77	1,83
	1,83	s <sub>R</sub>
	1,83	0,13
	1,95	IS <sub>R</sub>
	1,97	0,14

Tab.č. 42

<b>SORBITAB SD 250</b> 0,5% stearyl fumarátu sodného		
<b>LS [kN]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
3	1,15	ØDR [min]
	1,28	1,42
	1,37	s <sub>R</sub>
	1,42	0,22
	1,50	IS <sub>R</sub>
	1,80	0,23

Tab.č. 43

<b>SORBITAB SD 250</b> 0,5% stearyl fumarátu sodného		
<b>LS [kN]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
4,5	1,37	ØDR [min]
	1,45	1,59
	1,50	s <sub>R</sub>
	1,62	0,19
	1,73	IS <sub>R</sub>
	1,87	0,20

Tab.č. 44

<b>SORBITAB SD 250</b> 0,5% stearylfumarátu sodného		
<b>LS [kN]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
6	2,13	ØDR [min] 2,40
	2,25	
	2,30	s <sub>R</sub> 0,22
	2,40	
	2,60	IS <sub>R</sub> 0,23
	2,72	

Tab.č. 45

<b>SORBITAB SD 250</b> 1% stearanu hořečnatého		
<b>LS [kN]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
3	1,17	ØDR [min] 1,36
	1,23	
	1,33	s <sub>R</sub> 0,14
	1,40	
	1,47	IS <sub>R</sub> 0,15
	1,55	

Tab.č. 46

<b>SORBITAB SD 250</b> 1% stearanu hořečnatého		
<b>LS [kN]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
4,5	1,47	ØDR [min] 1,61
	1,50	
	1,58	s <sub>R</sub> 0,11
	1,67	
	1,70	IS <sub>R</sub> 0,11
	1,73	

Tab.č. 47

<b>SORBITAB SD 250</b> 1% stearanu hořečnatého		
<b>LS [kN]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
6	2,63	ØDR [min] 2,91
	2,67	
	2,92	s <sub>R</sub>
	3,03	0,21
	3,05	IS <sub>R</sub>
	3,13	0,22

Tab.č. 48

<b>SORBITAB SD 250</b> 1% srearylfumarátu sodného		
<b>LS [kN]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
3	1,53	ØDR [min] 1,79
	1,63	
	1,70	s <sub>R</sub>
	1,78	0,22
	2,03	IS <sub>R</sub>
	2,07	0,23

Tab.č. 49

<b>SORBITAB SD 250</b> 1% stearylfumarátu sodného		
<b>LS [kN]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
4,5	1,45	ØDR [min] 1,68
	1,57	
	1,65	s <sub>R</sub>
	1,72	0,16
	1,82	IS <sub>R</sub>
	1,88	0,17

Tab.č. 50

<b>SORBITAB SD 250</b> 1% stearyl fumarátu sodného		
<b>LS [kN]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
6	1,67	ØDR [min] 1,95
	1,78	
	1,83	s <sub>R</sub> 0,22
	2,07	
	2,13	IS <sub>R</sub> 0,23
	2,23	

Tab.č. 51

<b>SORBITAB SD 250 A KYS.ASKORBOVÁ</b> <b>V POMĚRU 1:1</b> 1% stearanu hořečnatého		
<b>LS [kN]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
6	1,85	ØDR [min] 2,03
	1,92	
	2,00	s <sub>R</sub> 0,14
	2,03	
	2,15	IS <sub>R</sub> 0,15
	2,22	

Tab.č. 52

<b>SORBITAB SD 250 A KYS.ASKORBOVÁ</b> <b>V POMĚRU 1:1</b> 1% stearyl fumarátu sodného		
<b>LS [kN]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
6	0,88	ØDR [min] 0,96
	0,92	
	0,93	s <sub>R</sub> 0,07
	0,97	
	1,00	IS <sub>R</sub> 0,07
	1,08	

Tab.č. 53

<b>SORBITAB SD 250 A KYS. ACETYLSALICYLOVÁ V POMĚRU 1:1 1% stearanu hořečnatého</b>		
<b>LS [kN]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
6	17,00	ØDR [min] 18,07
	17,55	
	17,65	s <sub>R</sub>
	18,52	0,78
	18,75	IS <sub>R</sub>
	18,95	0,82

Tab.č. 54

<b>SORBITAB SD 250 A KYS. ACETYLSALICYLOVÁ V POMĚRU 1:1 1% stearylfumarátu sodného</b>		
<b>LS [kN]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
6	41,60	ØDR [min] 42,01
	41,80	
	41,98	s <sub>R</sub>
	42,03	0,28
	42,20	IS <sub>R</sub>
	42,40	0,29

Tab.č. 55

<b>SORBITAB SD 500</b>		
<b>LS [kN]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
4,5	1,07	ØDR [min]
	1,13	1,18
	1,17	s <sub>R</sub>
	1,20	0,08
	1,25	IS <sub>R</sub>
	1,28	0,08

Tab.č. 56

<b>SORBITAB SD 500</b> 0,5% stearanu hořečnatého		
<b>LS [kN]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
3	2,17	ØDR [min]
	2,27	2,38
	2,37	s <sub>R</sub>
	2,42	0,14
	2,50	IS <sub>R</sub>
	2,53	0,14

Tab.č. 57

<b>SORBITAB SD 500</b> 0,5% stearanu hořečnatého		
<b>LS [kN]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
4,5	2,38	ØDR [min]
	2,48	2,61
	2,60	s <sub>R</sub>
	2,67	0,16
	2,73	IS <sub>R</sub>
	2,82	0,17

Tab.č. 58

<b>SORBITAB SD 500</b> 0,5% stearanu hořčnatého		
<b>LS [kN]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
6	3,20	ØDR [min] 3,48
	3,35	
	3,48	s <sub>R</sub> 0,18
	3,57	
	3,60	IS <sub>R</sub> 0,19
	3,70	

Tab.č. 59

<b>SORBITAB SD 500</b> 0,5% stearylfumarátu sodného		
<b>LS [kN]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
3	1,77	ØDR [min] 1,94
	1,83	
	1,90	s <sub>R</sub> 0,12
	1,98	
	2,05	IS <sub>R</sub> 0,13
	2,08	

Tab.č. 60

<b>SORBITAB SD 500</b> 0,5% stearylfumarátu sodného		
<b>LS [kN]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
4,5	1,95	ØDR [min] 2,13
	2,02	
	2,10	s <sub>R</sub> 0,14
	2,17	
	2,28	IS <sub>R</sub> 0,14
	2,28	



Tab.č. 61

<b>SORBITAB SD 500</b>		
0,5% stearyl fumarátu sodného		
<b>LS [kN]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
6	2,43	ØDR [min] 2,57
	2,50	
	2,55	s <sub>R</sub>
	2,58	0,10
	2,63	IS <sub>R</sub>
	2,70	0,10

Tab.č. 62

<b>SORBITAB SD 500</b>		
1% stearanu hořečnatého		
<b>LS [kN]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
3	3,25	ØDR [min] 3,38
	3,25	
	3,43	s <sub>R</sub>
	3,43	0,10
	3,45	IS <sub>R</sub>
	3,45	0,10

Tab.č. 63

<b>SORBITAB SD 500</b>		
1% stearanu hořečnatého		
<b>LS [kN]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
4,5	3,50	ØDR [min] 3,63
	3,50	
	3,65	s <sub>R</sub>
	3,65	0,11
	3,75	IS <sub>R</sub>
	3,75	0,12

Tab.č. 64

<b>SORBITAB SD 500</b> 1% stearanu hořečnatého		
<b>LS [kN]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
6	4,75	ØDR [min]
	4,75	4,86
	4,75	s <sub>R</sub>
	4,97	0,12
	4,97	IS <sub>R</sub>
	4,97	0,13

Tab.č. 65

<b>SORBITAB SD 500</b> 1% stearylfumarátu sodného		
<b>LS [kN]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
3	1,42	ØDR [min]
	1,52	1,69
	1,57	s <sub>R</sub>
	1,82	0,22
	1,88	IS <sub>R</sub>
	1,95	0,23

Tab.č. 66

<b>SORBITAB SD 500</b> 1% stearylfumarátu sodného		
<b>LS [kN]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
4,5	1,67	ØDR [min]
	1,73	1,82
	1,77	s <sub>R</sub>
	1,78	0,14
	1,92	IS <sub>R</sub>
	2,05	0,15

Tab.č. 67

<b>SORBITAB SD 500</b> 1% stearyl fumarátu sodného		
<b>LS [kN]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
6	1,82	ØDR [min] 1,99
	1,90	
	1,92	s <sub>R</sub> 0,16
	1,93	
	2,15	IS <sub>R</sub> 0,17
	2,22	

Tab.č. 68

<b>SORBITAB SD 500 A KYS.ASKORBOVÁ</b> <b>V POMĚRU 1:1</b> 1% stearanu hořečnatého		
<b>LS [kN]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
6	3,07	ØDR [min] 3,30
	3,17	
	3,25	s <sub>R</sub> 0,17
	3,37	
	3,42	IS <sub>R</sub> 0,18
	3,53	

Tab.č. 69

<b>SORBITAB SD 500 A KYS.ASKORBOVÁ</b> <b>V POMĚRU 1:1</b> 1% stearyl fumarátu sodného		
<b>LS [kN]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
6	2,97	ØDR [min] 3,20
	3,03	
	3,05	s <sub>R</sub> 0,26
	3,10	
	3,50	IS <sub>R</sub> 0,27
	3,57	

Tab.č. 70

<b>SORBITAB SD 500 A KYS.ACETYLSALICYLOVÁ V POMĚRU 1:1 1% stearanu hořečnatého</b>		
<b>LS [kN]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
6	65,55	ØDR [min] 66,03
	65,75	
	65,93	s <sub>R</sub>
	66,17	0,35
	66,32	IS <sub>R</sub>
	66,47	0,37

Tab.č. 71

<b>SORBITAB SD 500 A KYS.ACETYLSALICYLOVÁ V POMĚRU 1:1 1% stearylfumarátu sodného</b>		
<b>LS [kN]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
6	36,34	ØDR [min] 36,76
	36,55	
	36,64	s <sub>R</sub>
	36,65	0,35
	37,17	IS <sub>R</sub>
	37,22	0,37

## STATISTICKÉ ÚDAJE DOBY ROZPADU TABLET

Tab.č. 72

<b>SORBITAB SD 250</b>				
	<b>LS [kN]</b>	<b>ØDR [min]</b>	<b>s<sub>R</sub></b>	<b>IS<sub>R</sub></b>
<b>bez mazadla</b>	<b>4,5</b>	1,13	0,08	0,08
<b>0,5% St.</b>	<b>3</b>	1,60	0,10	0,10
	<b>4,5</b>	1,54	0,15	0,16
	<b>6</b>	1,83	0,13	0,14
<b>1% St.</b>	<b>3</b>	1,36	0,14	0,15
	<b>4,5</b>	1,61	0,11	0,11
	<b>6</b>	2,91	0,21	0,22
<b>0,5% Pr.</b>	<b>3</b>	1,42	0,22	0,23
	<b>4,5</b>	1,59	0,19	0,20
	<b>6</b>	2,40	0,22	0,23
<b>1% Pr.</b>	<b>3</b>	1,79	0,22	0,23
	<b>4,5</b>	1,68	0,16	0,17
	<b>6</b>	1,95	0,22	0,23

Tab.č. 73

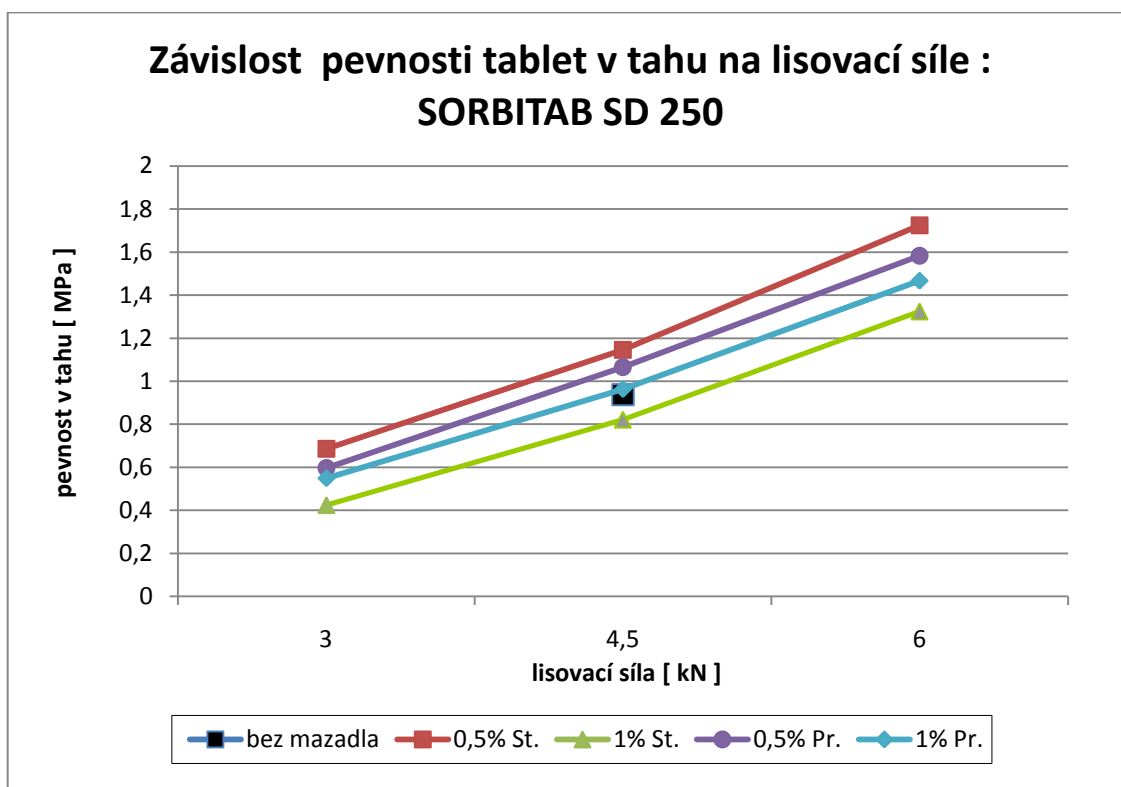
<b>SORBITAB SD 500</b>				
	<b>LS [kN]</b>	<b>ØDR [min]</b>	<b>s<sub>R</sub></b>	<b>IS<sub>R</sub></b>
<b>bez mazadla</b>	<b>4,5</b>	1,18	0,08	0,08
<b>0,5% St.</b>	<b>3</b>	2,38	0,14	0,14
	<b>4,5</b>	2,61	0,16	0,17
	<b>6</b>	3,48	0,18	0,19
<b>1% St.</b>	<b>3</b>	3,38	0,09	0,13
	<b>4,5</b>	3,63	0,11	0,12
	<b>6</b>	4,86	0,12	0,13
<b>0,5% Pr.</b>	<b>3</b>	1,94	0,12	0,13
	<b>4,5</b>	2,13	0,14	0,14
	<b>6</b>	2,57	0,10	0,10
<b>1% Pr.</b>	<b>3</b>	1,69	0,22	0,23
	<b>4,5</b>	1,82	0,14	0,15
	<b>6</b>	1,99	0,16	0,17

Tab.č. 74

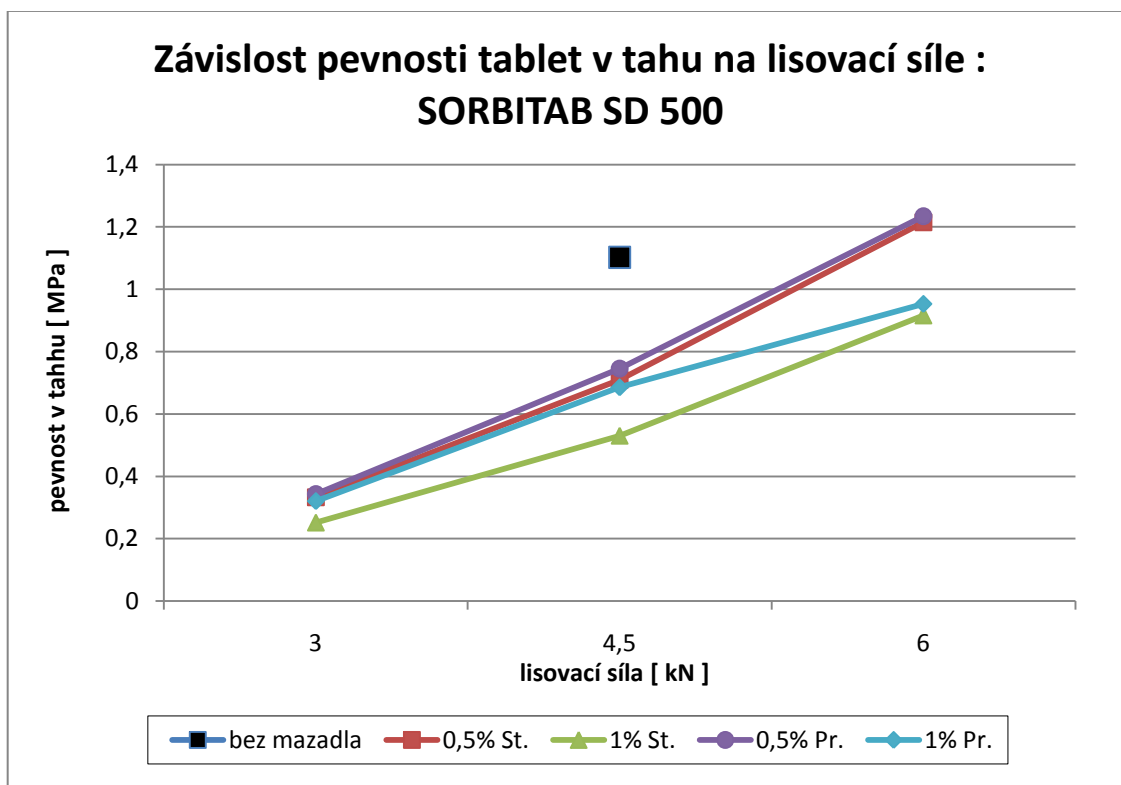
<b>SORBITAB SD 250 A KYSELINA ACETYLSALICYLOVÁ V POMĚRU 1:1</b>				
<b>mazadlo</b>	<b>LS [kN]</b>	<b>ØDR [min]</b>	<b>S<sub>R</sub></b>	<b>IS<sub>R</sub></b>
<b>1% St.</b>	<b>6</b>	18,07	0,78	0,82
<b>1% Pr.</b>	<b>6</b>	42,01	0,28	0,29
<b>SORBITAB SD 500 A KYSELINA ACETYLSALICYLOVÁ V POMĚRU 1:1</b>				
<b>1% St.</b>	<b>6</b>	66,03	0,35	0,37
<b>1% Pr.</b>	<b>6</b>	36,76	0,35	0,37
<b>SORBITAB SD 250 A KYSELINA ASKORBOVÁ V POMĚRU 1:1</b>				
<b>1% St.</b>	<b>6</b>	2,03	0,14	0,15
<b>1% Pr.</b>	<b>6</b>	0,96	0,07	0,07
<b>SORBITAB SD 500 A KYSELINA ASKORBOVÁ V POMĚRU 1:1</b>				
<b>1% St.</b>	<b>6</b>	3,30	0,17	0,18
<b>1% Pr.</b>	<b>6</b>	3,20	0,26	0,27

## 5.2. GRAFY

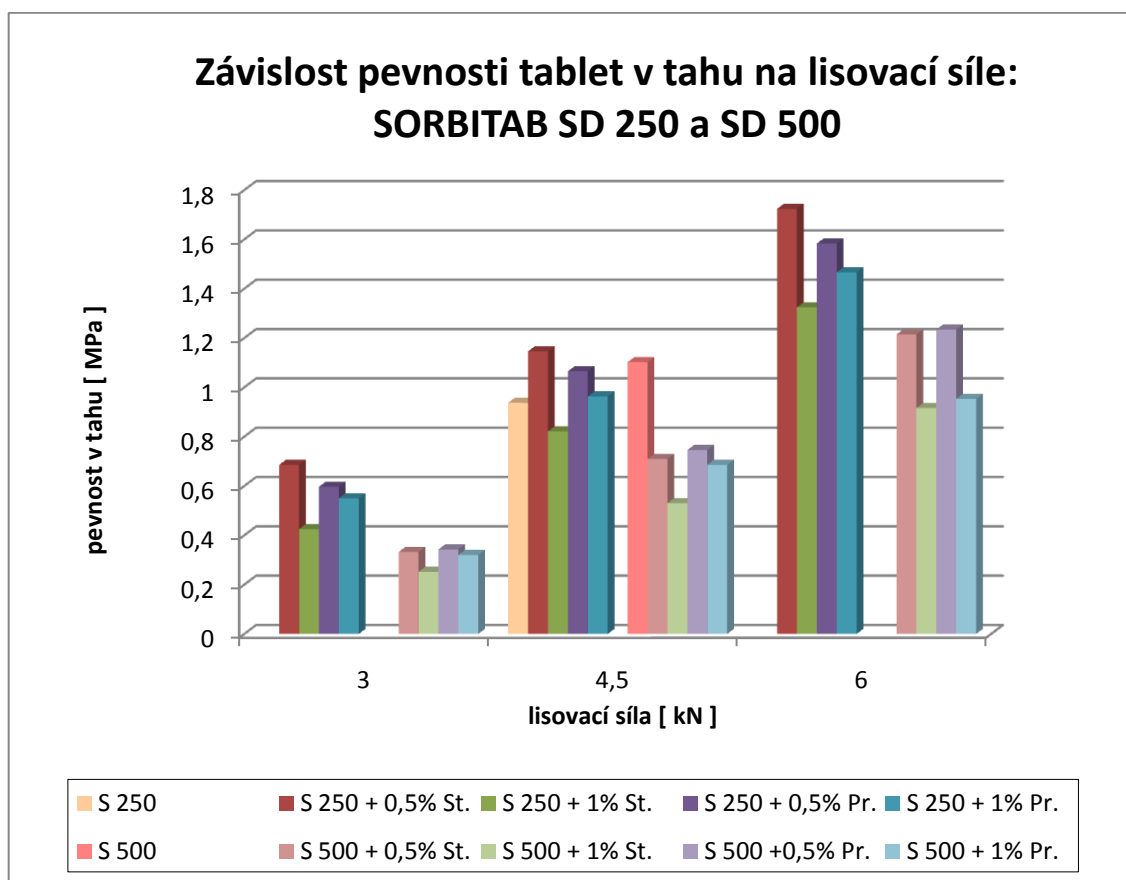
Graf č. 1



Graf č. 2

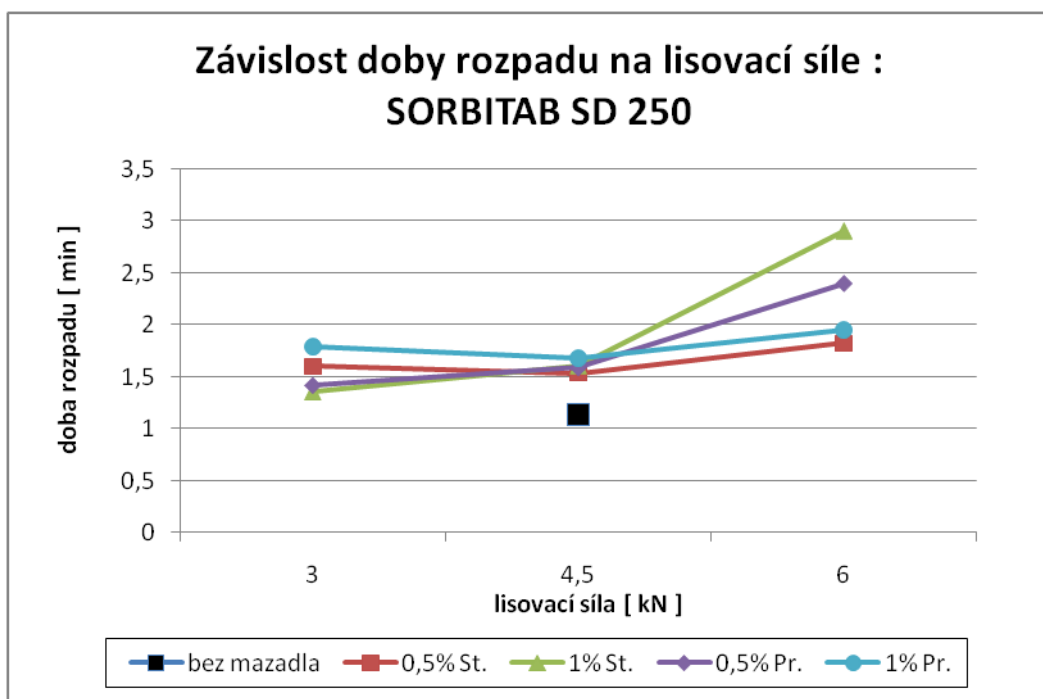


Graf č. 3

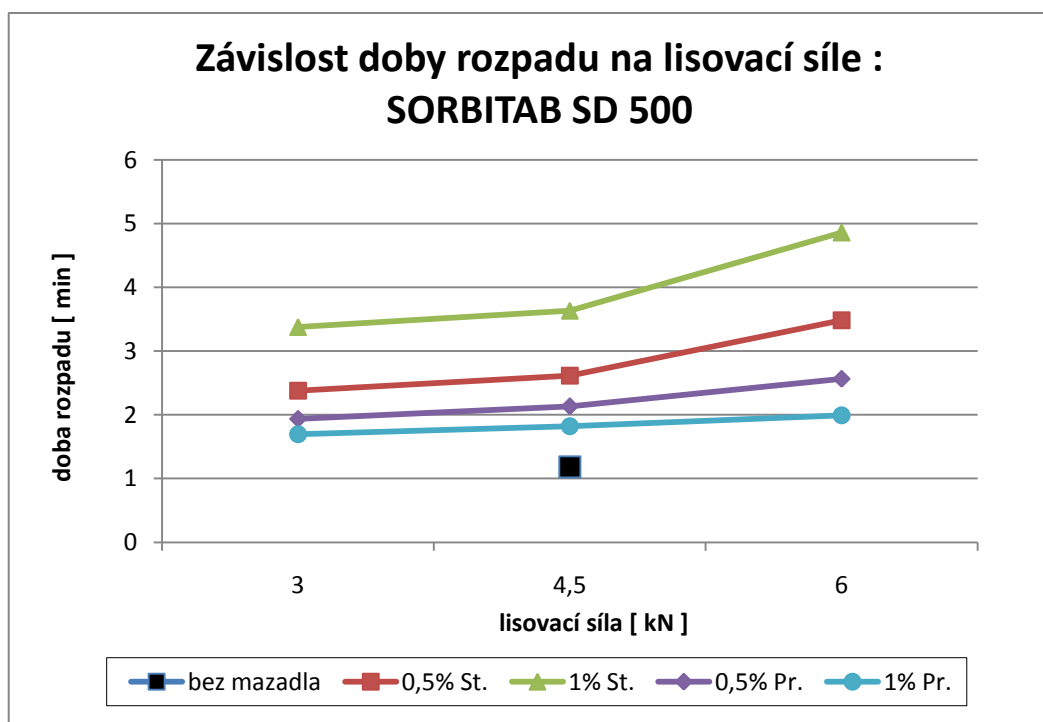




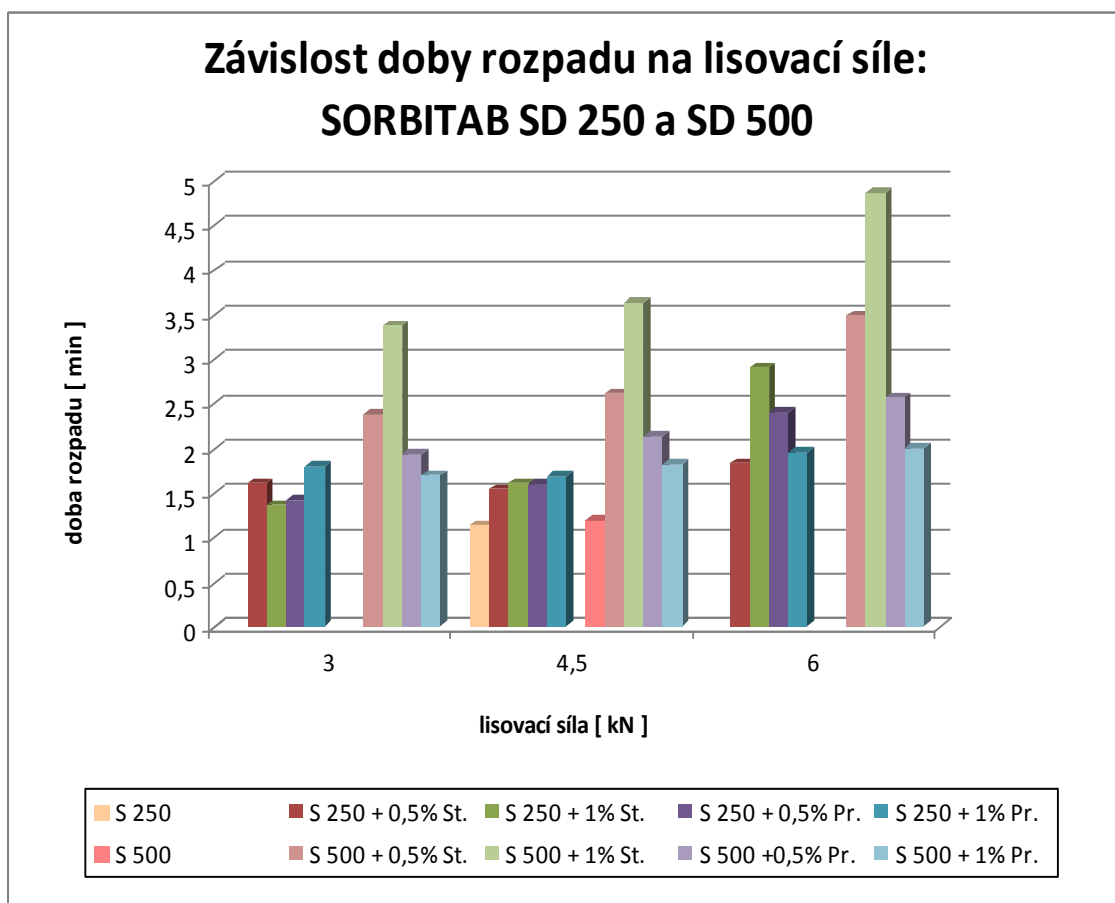
Graf č. 4



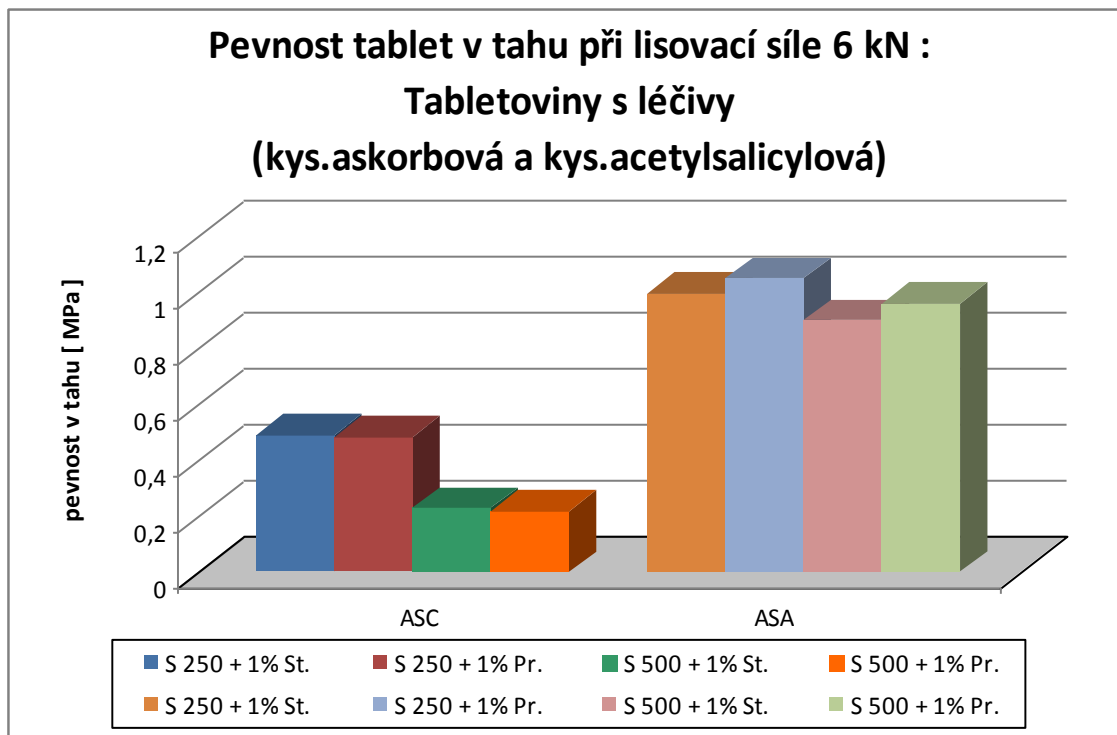
Graf č. 5



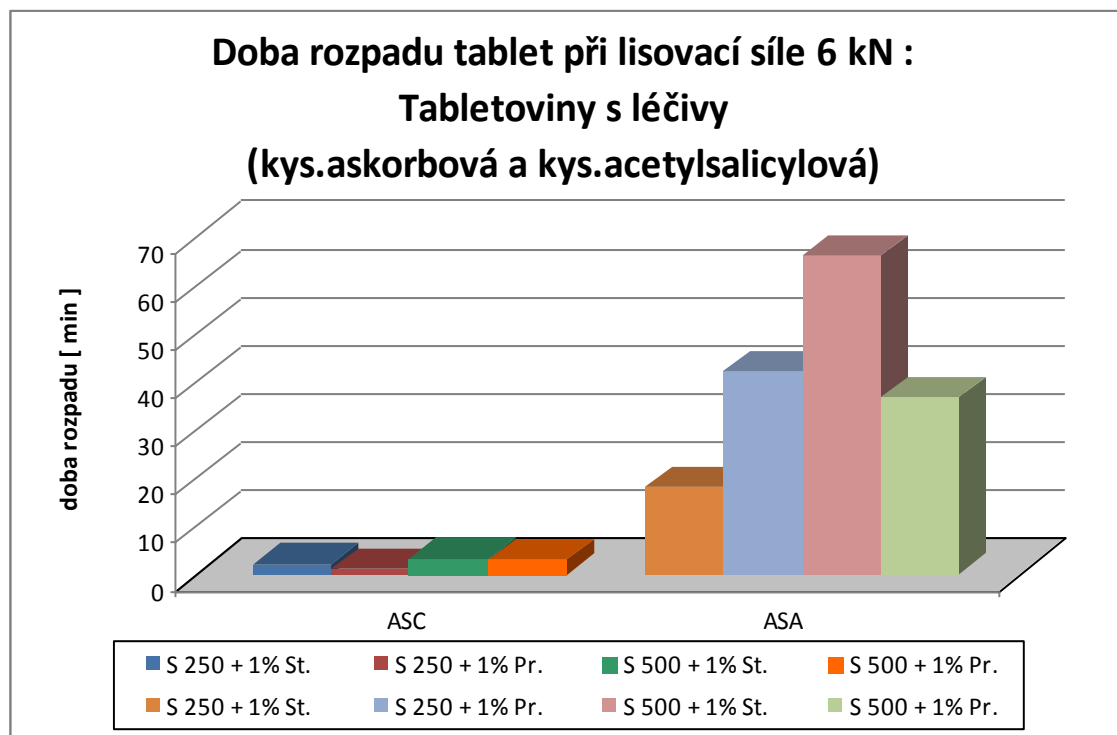
Graf č. 6



Graf č. 7



Graf č. 8



## 6 DISKUZE

Tato práce si kladla za cíl porovnat vlastnosti výlisků ze dvou typů přímo lisovatelného sorbitolu Sorbitabu™ SD 250 a Sorbitabu™ SD 500. Jedná se o sprejově sušené sorbitoly lišící se průměrnou velikostí částic. Proces sprejového sušení dává částicím kulovitý tvar, který zdokonaluje sypnost. Navíc firemní literatura udává i výbornou lisovatelnost těchto látek<sup>14</sup>. V práci se studovala pevnost a rozpad tablet z uvedených typů sorbitolu v závislosti na lisovací síle, přídavku dvou typů mazadel ve dvou koncentracích a dvou typů léčivých látek v jedné koncentraci. Lisovací síly byly voleny tak, aby se pevnost výlisků bez léčivých látek pohybovala v rozmezí optimální pevnosti tablet (0,56 – 1,11 MPa). Konkrétně se jednalo o hodnoty lisovacích sil 3, 4,5 a 6 kN. Přidávaná mazadla byla stearan hořečnatý a stearyl fumarát sodný v koncentracích 0,5 a 1%. Modelové léčivé látky byly kyselina askorbová a kyselina acetylsalicylová, lišící se mechanismem lisování a rozpustností ve vodě. Kyselina askorbová byla zvolena jako fragmentující materiál při lisování, s dobrou rozpustností ve vodě. Kyselina acetylsalicylová podléhá plastické deformaci a je špatně rozpustná ve vodě.

Výsledky práce jsou uvedeny v tabulkách č. 1 - 74 a grafech č. 1 – 8.

Graf č. 1 zobrazuje závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle pro Sorbitab™ SD 250 s mazadly. Pro lisovací sílu 4,5 kN je uvedena také hodnota bez mazadla. Z výsledků je patrný nárůst pevnosti vlivem rostoucí lisovací síly v případě všech tabletovin. K poklesu pevnosti výlisků z čistého Sorbitabu™ SD 250 dochází pouze vlivem přídavku 1% stearanu hořečnatého. Mezi hodnotami pevnosti tablet z čistého Sorbitabu™ SD 250 a směsi suchého pojiva s 1% Pruvu® není statisticky významný rozdíl. Jinak ovšem platí, že pevnější tablety poskytují směsi suchého pojiva s nižší koncentrací mazadel. Na základě toho, že sorbitol je plasticky deformovatelný<sup>7</sup>, by se dal předpokládat i pokles pevnosti vlivem 0,5% koncentrace mazadel. Protože jsou ale hodnoty pevnosti u těchto směsí naopak vyšší, tak hodnoty LSR („lubrikant senzitivity ratio“) nabývají dokonce záporných hodnot (viz. tab.č.35).

Graf č. 2 je uvedena stejná závislost pro Sorbitab™ SD 500. Tato látka má větší průměrnou velikost částic, proto se zde již potvrdil teoretický předpoklad snížení pevnosti

výlisků vlivem mazadel a to už vlivem 0,5% přídavku mazadel. U této koncentrace mazadel není mezi hodnotami pevnosti statisticky významný rozdíl. Vyšší koncentrace mazadel způsobuje hlubší pokles pevnosti s výjimkou 1% koncentrace Pruvu<sup>®</sup> při lisovací síle 3 kN. Nejméně pevné tablety jsou opět ze směsi suchého pojiva s 1% stearanu hořečnatého, přičemž u lisovací síly 6 kN není statisticky významný rozdíl s hodnotou pro směs s 1% Pruvu<sup>®</sup>. Pevnost opět roste ve všech případech s lisovací silou.

Graf č. 3 porovnává pevnosti tablet z obou typů Sorbitabů. Z porovnání je zajímavé, že pevnost tablet z čistého Sorbitabu<sup>TM</sup> SD 500 je vyšší než z čistého Sorbitabu<sup>TM</sup> SD 250. Z hlediska průměrné velikosti částic by se dal předpokládat opačný výsledek<sup>21</sup>. Ostatní hodnoty pevnosti tablet s mazadly jsou již vždy nižší pro Sorbitab<sup>TM</sup> SD 500. Hodnoty LSR (viz. tab.č. 36) potvrdily vyšší citlivost na přídavek mazadla u Sorbitabu<sup>TM</sup> SD 500 ( čím více se blíží hodnota 1, tím vyšší je citlivost suchého pojiva na přídavek mazadla ).

Na grafu č. 4 je uvedena závislost doby rozpadu na lisovací síle pro Sorbitab<sup>TM</sup> SD 250. Z výsledku pro čistou látku lisovanou silou 4,5 kN je patrný zásah přídavku mazadel, jejichž hydrofobní charakter způsobuje prodloužení doby rozpadu. U této lisovací síly není statisticky významný rozdíl v hodnotách pro směsi s oběma mazadly v obou koncentracích. U lisovací síly 3 kN nejvíce prodloužil dobu rozpadu 1% přídavek Pruvu<sup>®</sup>, u lisovací síly 6 kN to byl 1% přídavek stearanu hořečnatého. Doba rozpadu významněji roste vlivem lisovací síly pouze mezi lisovacími silami 4,5 a 6 kN.

Graf č. 5 znázorňuje stejnou závislost pro Sorbitab<sup>TM</sup> SD 500. Zde je vidět významnější vliv přídavku mazadel, u lisovací síly 4,5 kN je nejnižší hodnota pro čistou látku. Doba rozpadu prodlužuje více v případě všech lisovacích sil hydrofobnější stearan hořečnatý. Doba rozpadu roste s lisovací silou, výrazněji opět mezi lisovacími silami 4,5 a 6 kN.

Na grafu č. 6 jsou pro srovnání uvedeny doby rozpadu tablet z obou látek. Z obrázku jsou patrné delší doby rozpadu pro Sorbitab<sup>TM</sup> SD 500 ve směsích s mazadly, přičemž pouze v případě směsí suchých pojiv s 1% Pruvu<sup>®</sup> jsou hodnoty dob rozpadu výlisků velmi blízké. Mezi hodnotami dob rozpadu pro čisté látky není statisticky významný rozdíl.

Pevnost tablet v tahu při lisovací síle 6 kN pro tabletoviny s léčivý je uvedena na grafu č. 7. Z výsledků je patrná vyšší pevnost tablet s kyselinou acetylsalicylovou díky plastické neformovatelnosti tabletoviny. Tablety s kyselinou askorbovou jsou pevnější ve směsi se Sorbitabem<sup>TM</sup> SD 250 a u obou suchých pojiv nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl v rámci typu použitého mazadla. U tablet s kyselinou acetylsalicylovou je pevnost výlisků se Sorbitabem<sup>TM</sup> SD 500 také nižší, ale ne tak výrazně jako u tablet s kyselinou askorbovou. Navíc je zde rozdíl v rámci typu použitého pojiva, tablety s Pruvem<sup>®</sup> jsou pevnější.

Na grafu č. 8 je uvedena doba rozpadu tablet s léčivý při lisovací síle 6 kN. Tablety s kyselinou askorbovou se rozpadají rychleji z důvodů dobré rozpustnosti léčiva ve vodě i nižší pevnosti. Delší dobu rozpadu mají tablety se Sorbitabem<sup>TM</sup> SD 500, není zde statisticky významný rozdíl v rámci typu použitého mazadla. V případě Sorbitabu<sup>TM</sup> SD 250 se déle rozpadají tablety se stearanem. Tablety s kyselinou acetylsalicylovou by byly prakticky nepoužitelné, neboť mají dobu rozpadu vysoko nad lékopisné limity, což je způsobeno špatnou rozpustností léčiva. V případě směsi se Sorbitabem<sup>TM</sup> SD 250 se rozpadly rychleji výlisky se stearanem, v případě směsi se Sorbitabem<sup>TM</sup> SD 500 s Pruvem<sup>®</sup>. Pokud by se měly tyto tablety prakticky použít, byl by nutný přídavek rozvolňovadla.

## 7 Závěr

Výsledky práce lze shrnout do následujících bodů :

1. Pokles pevnosti výlisků ze Sorbitabu<sup>TM</sup> SD 250 způsobil pouze 1% přídavek stearanu hořečnatého. Směsi Sorbitabu<sup>TM</sup> SD 250 s 0,5% mazadel poskytovaly pevnější tablety než směsi s 1% mazadel.
2. Pokles pevnosti výlisků ze Sorbitabu<sup>TM</sup> SD 500 způsobil přídavek obou mazadel už v koncentraci 0,5%, přičemž 1% přídavek mazadel způsobil další pokles pevnosti.
3. Pevnost výlisků z čistého Sorbitabu<sup>TM</sup> SD 500 byla vyšší než z čistého Sorbitabu<sup>TM</sup> SD 250. Sorbitab<sup>TM</sup> SD 500 prokázal citlivost na přídavek obou mazadel v obou koncentracích. Pevnost tablet s mazadly byla vždy nižší se Sorbitabem<sup>TM</sup> SD 500.
4. Přídavek mazadel prodloužil dobu rozpadu tablet ze Sorbitabu<sup>TM</sup> SD 250, doba rozpadu rostla v závislosti na lisovací síle mezi lisovacími silami 4,5 a 6 kN.
5. V případě Sorbitabu<sup>TM</sup> SD 500 prodloužila významně přítomnost mazadel dobu rozpadu tablet, více vlivem stearanu hořečnatého.
6. Mezi hodnotami dob rozpadu tablet z čistých Sorbitabů nebyl statisticky významný rozdíl. Tablety s mazadly ze Sorbitabu<sup>TM</sup> SD 500 měly delší dobu rozpadu než ze Sorbitabu<sup>TM</sup> SD 250, s výjimkou směsí s 1% Pruvu<sup>®</sup>, kdy jsou hodnoty pro oba Sorbitaby velmi blízké.
7. Pevnost tablet s léčivou byla pro oba Sorbitaby vyšší v případě tablet s kyselinou acetylsalicylovou. U tohoto léčiva byly méně pevné tablety se steanem hořečnatým a v případě Sorbitabu<sup>TM</sup> SD 500. Tablety s kyselinou askorbovou byly také pevnější se Sorbitabem<sup>TM</sup> SD 250, rozdíl v hodnotách s různým typem mazadla nebyl statisticky významný.

8. Doba rozpadu výlisků byla mnohem kratší v případě tablet s kyselinou askorbovou, kdy byla delší se Sorbitabem<sup>TM</sup> SD 500 a v tomto případě neovlivněna typem mazadla. V případě kyseliny acetylsalicylové měly delší dobu rozpadu tablety ze Sorbitabu<sup>TM</sup> SD 500 v případě přítomnosti stearanu, v přítomnosti Pruvu<sup>®</sup> se déle rozpadaly tablety se Sorbitabem<sup>TM</sup> SD 250.



## 8 SOUHRN

Práce se zabývá studiem vlastností výlisků ze dvou typů přímo lisovatelného sorbitolu, a to Sorbitabu<sup>TM</sup> SD 250 a Sorbitabu<sup>TM</sup> SD 500. Studovala se pevnost v tahu a doba rozpadu tablet v závislosti na lisovací síle, přídavku mazadel stearanu hořečnatého a stearyl fumarátu sodného ( Pruvu<sup>®</sup> ) ve dvou koncentracích 0,5% a 1% a 50% přídavku modelových účinných látek kyseliny acetylsalicylové a kyseliny askorbové. Použité lisovací síly byly 3, 4,5 a 6 kN, výlisky s léčivými byly lisovány jen silou 6 kN.

Pevnost výlisků z čistého Sorbitabu<sup>TM</sup> SD 500 byla vyšší než ze Sorbitabu<sup>TM</sup> SD 250. Sorbitab<sup>TM</sup> SD 500 prokázal citlivost na přídavek obou mazadel v obou koncentracích na rozdíl od Sorbitabu<sup>TM</sup> SD 250, kdy poklesla pevnost tablet pouze s 1% přídavkem stearanu hořečnatého. Doba rozpadu výlisků z obou látek byla prodloužena vlivem mazadel, v případě Sorbitabu<sup>TM</sup> SD 500 nejvýrazněji 1% přídavkem stearanu hořečnatého a to u všech lisovacích sil. Pevnost tablet s léčivými byla vyšší v případě kyseliny acetylsalicylové a u obou léčiv se Sorbitabem<sup>TM</sup> SD 250. U tablet s kyselinou acetylsalicylovou snížil více pevnost stearan hořečnatý, u kyseliny askorbové nebyl statisticky významný rozdíl v rámci typu mazadla. Doba rozpadu tablet s léčivými byla mnohem kratší u tablet s kyselinou askorbovou a u tohoto léčiva delší se Sorbitabem<sup>TM</sup> SD 500 a neovlivněna typem mazadla. V případě kyseliny acetylsalicylové měly nejdelší dobu rozpadu tablety ze Sorbitabu<sup>TM</sup> SD 500 s 1% přídavkem stearanu hořečnatého.

## SUMMARY

The thesis deals with the study of the properties of tablets from two types of directly compressible sorbitol, namely Sorbitab<sup>TM</sup> SD 250 a Sorbitab<sup>TM</sup> SD 500. The focus of the study was the dependence of the tensile strength and disintegration time of the tablets on the compression force, the addition of lubricants magnesium stearate and sodium stearyl fumarate (Pruv<sup>®</sup>), with concentrations of 0,5% and 1% and a 50% addition of model active ingredients, namely acetylsalicylic acid and ascorbic acid. The compression forces were used 3, 4,5 and 6 kN; tablets containing the drugs were compressed only with a force of 6 kN.

The tensile strength of tablets from Sorbitab™ SD 500 was higher than of tablets from Sorbitab™ SD 250. Sorbitab™ SD 500 has demonstrated sensitivity to addition of both lubricants in both concentrations, unlike Sorbitab™ SD 250, when the tensile strength of tablets decreased only with the addition of 1% magnesium stearate. The disintegration time of tablets was prolonged by the lubricants, in the case of tablets with Sorbitab™ SD 500 most with 1% magnesium stearate at all compression forces. Higher tensile strength was found for tablets containing acetylsalicylic acid and for both drugs with Sorbitab™ SD 250. Magnesium stearate decreased more the tensile strength for tablets with acetylsalicylic acid, for ascorbic acid was not a statistically significant difference in the context of the type of lubricant. Shorter disintegration time were found for tablets containing ascorbic acid and for this drug it was longer for Sorbitab™ SD 500 and it was not affected by type of used lubricant. The longest disintegration time of tablets had tablets with Sorbitab™ SD 500 with 1% magnesium stearate in the case of tablets with acetylsalicylic acid.

## 9 LITERATURA

1. Chalabala, M. et al.: Technologie léků, 3.vydání, Galén, Praha, 2006, s.228-237.
2. Armstrong, N.A.: In: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, (Swarbrick, J.), New York, Informa Healthcare USA, 2007, s.3653-3654.
3. Český lékopis 2005, Doplněk 2007, Grada Publishing, spol. s.r.o., Praha, 2007, 1.díl, s.5668-5673.
4. Rektořík, Z.: Léky jejich formy a výklad přípravy, Státní zdravotnické nakladatelství v Praze, n.p., Praha, 1953, s. 320-321.
5. Bolhuis, G.K., Chowhan, Z.T.: In: Pharmaceutical powder compaction technology (Alderborn, G., Nyström, Ch.), NewYork a Basel a Hongkong, Marcel Dekker, 1996, s.419-428.
6. Gupta, P.et al.: In: Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology and Drug delivery systems, (Katdare, A., Chaubal, M.V.), Informa Healthcare, USA, 2006, s.110-112.
7. Bolhuis, G. K. , Armstrong, N. A. : Pharm. Dev. Technol., 11, 2006, s. 111-124.
8. BASF Product Information Pharma Solutions: Ludipress<sup>®</sup> Led, Fir.lit., Web: <http://www.pharm.u-szegea.hu/phtech/tananyagok/tablettazo/Ludipress.PDF> [cit. 9. prosince 2009].
9. Gohel, M. C.: J. Pharm. Pharmaceut. Sci., 8, 1, 2005, s.76-93.
10. Bolhuis, G.K., Chowhan, Z.T.: In: Pharmaceutical powder compaction technology (Alderborn, G., Nyström, Ch.), NewYork a Basel a Hongkong, Marcel Dekker, 1996, s. 455 – 459.
11. Kibbe, A.H.: Handbook of pharmaceutical excipients. Third. Ed., American Pharmaceutical Association Washington and Pharmaceutical Press London, 2000, s. 515-518.
12. Schmidt, P.C.: Pharm. Technol., November, 1983, s. 65 – 74.
13. Basedow, A.M., Möschl, G.A. a Schmidt, P.C.: Drug Dev. Ind. Pharm., 12, 11-13, 1986, s. 2061-2089.
14. SPI Pharma: Sorbitab<sup>™</sup> SD 250 and Sorbitab<sup>™</sup> SD 500 Spray Dried Sorbitol, 2007, Fir. lit.. Web:

[http://www.spipharma.com/ProductsFolder/SD250\\_SD500/SD250\\_SD500.html](http://www.spipharma.com/ProductsFolder/SD250_SD500/SD250_SD500.html)

[cit. 2. listopadu 2007].

15. Signetchem : Neosorb<sup>®</sup>, 2002, Fir.lit.,  
Web: <http://www.signetchem.com/product/neosorb.htm> [cit. 2. listopadu 2007].
16. Kottke, M.K., Rudnic, E.M.: In: Modern pharmaceutics, (Banker, G.D., Rhodes, Ch.T.), Fourth Ed., Vol. 121, New York a Basel, Marcel Dekker, 2002, s.302-303.
17. Jarosz, P.J., Parrott, E.L.: Drug Dev. Ind. Pharm. 10, 2, 1984, s. 259 – 273.
18. Kibbe, A.H.: Handbook of pharmaceutical excipients. Third. Ed., American Pharmaceutical Association Washington and Pharmaceutical Press London, 2000, s. 305 – 307.
19. Kikuta, J., Kitamori, N.: Drug Dev. Ind. Pharm., 11, 4, 1985, s. 845 – 854.
20. Bolhuis, G.K., Chowhan, Z.T.: In: Pharmaceutical powder compaction technology (Alderborn, G., Nyström, Ch.), NewYork a Basel a Hongkong, Marcel Dekker, 1996, s. 486 – 493.
21. Alderborn, G., Nyström, Ch.: Acta Pharm. Suec., 19, 1982, s. 381-390.
22. Bos, C.E., Bolhuis, H., Lerk, C.F.: Pharm. Weekbl., Sci. Ed. 9, 1987, s.274-282.
23. Chalabala, M. et al.: Technologie léků, 3.vydání, Galén, Praha, 2006, s.214-217.
24. Armstrong, N.A.: In: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, (Swarbrick, J.), New York, Informa Healthcare USA, 2007, s.3673-3683.
25. Kibbe, A.H.: Handbook of pharmaceutical excipients. Third. Ed., American Pharmaceutical Association Washington and Pharmaceutical Press London, 2000, s. 505-507.