

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmaceutické technologie

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Studium lisovatelnosti a vlastností tablet ze směsných suchých
pojiv složených ze dvou typů laktosy a glycerol monostearátu

Hradec Králové, 2013

Kateřina Holubová

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

*Za odborné vedení a příjemnou spolupráci při vypracování této diplomové práce děkuji paní **PharmDr. Jitce Mužikové, Ph.D.***

OBSAH

1. ABSTRAKT, ABSTRACT	5
2. ZADÁNÍ	7
3. ÚVOD	8
4. TEORETICKÁ ČÁST	9
4.1. Suchá pojiva v přímém lisování tablet	9
4.1.1. Laktosa	15
4.1.1.1. Sprejově sušená laktosa	17
4.1.1.2. Anhydrát laktosy	19
4.1.2. Směsná suchá pojiva	21
4.1.2.1. Směsná suchá pojiva s laktosou.....	23
4.1.2.2. LubriTose™	27
4.2. Mazadla v tabletovině	28
4.2.1. Typy mazadel	29
4.2.1.1. Stearylfumarát sodný	30
4.2.1.2. Glycerol monostearát.....	30
4.2.1.3. Poloxamer 407	31
4.2.1.4. Stearan hořečnatý	32
4.3. Energetické hodnocení lisovacího procesu	33
5. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	35
5.1. Použité suroviny	35
5.2. Použité přístroje a zařízení	37
5.3. Postup práce	39
5.3.1. Příprava tabletovin	39
5.3.2. Lisování tablet a energetické hodnocení lisovacího procesu	40
5.3.3. Měření destrukční síly, výpočet pevnosti tablet v tahu	42
5.3.4. Měření doby rozpadu tablet.....	42

6. TABULKY A GRAFY	43
6.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům	43
6.2. Tabulky.....	45
6.2.1. Pevnost tablet v tahu	45
6.2.2. Doba rozpadu tablet.....	56
6.2.3. Energetické hodnocení lisovacího procesu	58
6.3. Grafy	59
7. DISKUSE	73
7.1. Porovnání pevnosti, doby rozpadu a energetického profilu lisování LubriTose™ SD a LubriToe™ AN	73
7.2. Porovnání pevnosti, doby rozpadu a energetického profilu lisování směsných suchých pojiv s fyzikálními směsmi laktos s mazadly.....	74
8. ZÁVĚR.....	77
9. LITERATURA	78

1. ABSTRAKT

V práci byla hodnocena a porovnávána pevnost, doba rozpadu tablet a energetický profil lisování v závislosti na lisovací síle u směsných suchých pojiv LubriTose™ SD a LubriTose™ AN. Tyto látky se v těchto parametrech dále porovnávaly s fyzikálními směsmi příslušných laktos s různými mazadly v koncentraci 2 % a 4 %. Použitá mazadla byla glycerol monostearát, stearan hořečnatý, poloxamer 407 a stearyl fumarát sodný. LubriTose™ AN poskytovala pevnější tablety s delší dobou rozpadu, nižšími hodnotami energie lisování a nižší plasticitou než LubriTose™ SD. Tablety z LubriTose™ SD měly stejnou pevnost jako tablety z fyzikální směsi sprejově sušené laktosy se 4 % poloxameru 407, ale vyšší než ze směsi laktosy se 4 % glycerol monostearátu, jejich doba rozpadu byla delší s výjimkou tablet ze směsi se 4 % stearanu hořečnatého. Tablety z LubriTose™ AN měly stejnou pevnost a delší dobu rozpadu než tablety z fyzikální směsi anhydrátu laktosy se 4 % glycerol monostearátu, jejich doba rozpadu byla shodná s tabletami z fyzikální směsi příslušné laktosy se 4 % stearanu hořečnatého. Celková energie a plasticita byla vyšší u směsných suchých pojiv než u fyzikálních směsí příslušných laktos s mazadly.

ABSTRACT

The thesis evaluated and compared the strength and disintegration time of tablets and the energy profile of compression in dependence on compression force in the co-processed dry binders LubriTose™ SD and LubriTose™ AN. These substances were further compared in these parameters with the physical mixtures of the pertinent lactoses with various lubricants in a concentration of 2 % and 4 %. The lubricants employed included glycerol monostearate, magnesium stearate, poloxamer 407, and sodium stearyl fumarate. LubriTose™ AN yielded stronger tablets with a longer disintegration time, lower values of total energy and lower plasticity than LubriTose™ SD. The tablets made of LubriTose™ SD possessed the same strength as the tablets made of a physical mixture of spray-dried lactose with 4 % of poloxamer 407, but a higher one than those made of a mixture of lactose with 4 % glycerol monostearate, and their disintegration time was longer, excepting the tablets made of a mixture with 4 % of magnesium stearate. The tablets made of LubriTose™ AN possessed the same strength and a longer disintegration time than the tablets made of a physical mixture of

anhydrous lactose with 4 % of glycerol monostearate, and their disintegration time was identical with that of the tablets made of a physical mixture of the pertinent lactose with 4 % of magnesium stearate. The total energy and plasticity were higher in co-processed dry binders than in the physical mixtures of the pertinent lactoses and lubricants.

2. ZADÁNÍ

Zadáním práce bylo porovnat pevnost, dobu rozpadu tablet a energetický profil lisování dvou směsných suchých pojiv LubriTose™ SD a LubriTose™ AN v závislosti na lisovací síle. Dalším úkolem bylo porovnat pevnost, dobu rozpadu tablet a energetický profil lisování uvedených směsných suchých pojiv s fyzikálními směsmi odpovídajících laktos s dvojitou koncentrací mazadel (2% a 4%), kterými byly glycerol monostearát, stearan hořečnatý, stearyl fumarát sodný, poloxamer 407 a to při jedné lisovací síle.

3. ÚVOD

Suchá pojiva a mazadla jsou významné pomocné látky pro přímé lisování tablet. Suché pojivo má funkci plniva i pojiva zároveň, mazadlo snižuje tření při lisování, zabraňuje lepení tablety na lisovací trny a matrici a zlepšuje vysunutí tablety po vylisování.^{1,2} Mazadla se mísí s přímo lisovatelnou tabletovinou až jako poslední, neboť v některých případech může dlouhá doba mísení způsobit následně snížení pevnosti tablet. Toto se děje ve velkém měřítku především v případě použití plasticky deformovatelných suchých pojiv, jako je například mikrokrytalická celuloza. U suchých pojiv s převažujícím mechanismem lisování fragmentace částic je tento vliv minimální, anebo žádný.³ I z tohoto důvodu jsou výhodná směsná suchá pojiva, která obsahují suché pojivo i mazadlo v jedné látce. Vzniká tak látka multifunkční, odstraňuje se uvedený krok mísení a tak se zjednodušuje a zkracuje výroba tablet.

Novými produkty v této řadě se staly čtyři produkty značené LubriTose[™], které obsahují jako suché pojivo anhydrát laktosy, sprejově sušenou laktosu, mikrokrytalickou celulosu a mannitol. Jako mazadlo je v uvedených produktech glycerol monostearát v koncentraci 4%.

Studium uvedených látek s laktosou, tedy LubriTose[™] SD a LubriTose[™] AN se stalo náplní této práce.

4. TEORETICKÁ ČÁST

4.1. Suchá pojiva v přímém lisování tablet^{4,5,6}

Přímé lisování je technologie výroby tablet bez předchozí granulace. Základními pomocnými látkami v této oblasti jsou suchá pojiva, která plní funkci plniv a pojiv zároveň. Suchá pojiva by měla splňovat určité požadavky, jako jsou:⁴

- Vysoká lisovatelnost - měla by zajistit pevnost výlisku i po skončení působení lisovacího tlaku. Většina přímo lisovatelných suchých pojiv byla podrobena fyzikální modifikaci za účelem zlepšení lisovacích vlastností.
- Dobrá sypnost - k zajištění stejnoměrné a rychlé sypnosti směsi prášku, která vede ke stejnoměrnému plnění matrice.
- Dobré mísicí vlastnosti - zabrání segregaci.
- Nízká citlivost k mazadlům.
- Vysoký diluční potenciál - definován jako množství léčivé látky, které může být kvalitně slisováno s daným suchým pojivem do tablet.
- Dobrá stabilita - neboli schopnost zůstat po dobu skladování chemicky a fyzikálně nezměněný, plně aktivní a efektivní. Některá suchá pojiva jsou stabilní pouze za určitých podmínek uchovávání. Díky hygroskopicitě nemůže být většina cukrů a polyolů s výjimkou laktosy skladována při vysoké vlhkosti. Navíc je vázání vlhkosti hygroskopickými suchými pojivy nepříznivé pro stabilitu léčivých látek v tabletách.
- Inertnost - suchá pojiva by neměla urychlovat fyzikální a chemickou degradaci léčivých nebo pomocných látek, způsobenou lisováním nebo podmínkami skladování.
- Kompatibilita se všemi složkami přípravku, jehož jsou součástí.
- Nesmí ovlivňovat biologickou dostupnost léčivé látky.
- Pokud je to žádoucí, měla by podporovat rozpad tablety a uvolnění léčivé látky.
- Široká dostupnost a přijatelná cena.
- Konstantní kvalita fyzikálních a fyzikálně - mechanických vlastností.

Žádná pomocná látka nesplňuje všechny tyto požadavky, proto je vhodné suchá pojiva kombinovat k získání směsi s vhodnými vlastnostmi.⁴

Klasifikace suchých pojiv:⁴

- 1. Podle způsobu aplikace tablet** - pojiva určená pro výrobu pastilek, rozpustných tablet, žvýkacích tablet, tablet s prodlouženým uvolňováním.
- 2. Podle chemického složení** - nevýhodou tohoto dělení je fakt, že materiály, které mají podobnou chemickou strukturu, mohou mít odlišné lisovací vlastnosti.

Tabulka č. 1: Dělení suchých pojiv dle chemické struktury⁵

oddíl	pododdíl
celulosa	mikrokrystalická celulosa prášková celulosa
škrob a deriváty škrobu	nativní škrob lisovatelný škrob modifikované škroby
anorganické vápenaté soli	fosforečnan divápenatý fosforečnan trivápenatý dihydrát síranu vápenatého
polyoly	sorbitol mannitol
laktosa	monohydrát α -laktosy anhydrat α -laktosy anhydrat β -laktosy sprejově sušená laktosa aglomerovaná laktosa
ostatní cukry	lisovatelný cukr dextrosa dextrát

- 3. Podle fyzikálně - mechanických vlastností suchých pojiv, které jsou založené na chování částic v závislosti na lisovacím tlaku** - dělíme materiály na křehké s vysokou tendencí fragmentace, křehké s nízkou tendencí fragmentace a plasticky deformovatelné. Tato klasifikace nám rovnou podává i údaj o citlivosti suchého pojiva k mazadlům určité pomocné látky.

4. **Podle rozpustnosti ve vodě** - dělíme suchá pojiva na ve vodě rozpustná a nerozpustná.

SUCHÁ POJIVA ROZPUSTNÁ VE VODĚ:

a) **Laktosa** (viz kapitola 4.1.1.)

b) **Sacharosa a další oligosacharidy** - jejich výhodou je příjemná chuť a bezpečnost, proto se používají ve žvýkacích tabletách a v rozpustných tabletách. Existuje několik typů lisovatelných cukrů. Většina z nich se skládá ze sacharosy granulované s malým množstvím modifikovaných dextrinů, které zlepšují její lisovatelnost.⁵

- **Přímo lisovatelná sacharosa**^{5,6} - je směsná pomocná látka složená z 95 % sacharosy a 5 % polyolu. Kombinace těchto dvou složek zvýší lisovatelnost cukru a podílí se na příjemné chuti. Používá se jako plnivo do žvýkacích tablet a jako pojivo při vlhké granulaci.

Di – Pac je přímo lisovatelný cukr vyráběný společnou krystalizací 97 % sacharosy a 3 % modifikovaným dextrinem. Jedná se o sypký, aglomerovaný produkt složený ze spousty malých krystalů sacharosy slepených dohromady vysoce modifikovaným dextrinem. Je sladký, a proto je vhodný na výrobu žvýkacích tablet.⁶

Nu – Tab je granulovaný produkt složený ze sacharosy, invertního cukru, kukuřičného škrobu a stearanu hořečnatého. Díky poměrně velkým částicím má lepší sypnost, ale horší stabilitu barvy ve srovnání s jinými přímo lisovatelnými sacharosami a laktosami. Používá se na přípravu žvýkacích tablet.⁶

- **Maltosa** - je široce užívaný cukr v potravinách. Není hygroskopická. Je dostupná ve formě sprejově sušené i krystalické. Krystalická sprejově sušená maltosa se využívá jako přímo lisovatelná pomocná látka. Díky sprejovému sušení se skládá téměř výhradně z kulovitých částic s velmi dobrými sypnými vlastnostmi. Je dobře lisovatelná a nevykazuje víčkování tablet při vysokých lisovacích silách. Používá se do žvýkacích a rozpustných tablet. Výhodou krystalické maltosy je její nízká citlivost k mazadlům.⁴
- **Inulin**^{5,6} - skládá se z lineárních řetězců fruktosových jednotek spojených na konci s glukosovou jednotkou. Jedná se o inertní, stabilní, mírně

hygroskopický neredukující sacharid. Používá se jako plnivo a pojivo do tablet vyráběných přímým lisováním. Díky stupni polymerizace je sprejově sušený amorfni inulin rozpustný ve vodě, což podporuje rozpadavost tablet. Má vysokou citlivost k mazadlům a malé množství vzduchových bublin.

c) **Polyoly** - jsou mono- a disacharidové alkoholy výhodné v tom, že jsou sladké a mají snížený obsah kalorií. Navíc většinu z nich mohou užívat i diabetici bez významného zvýšení krevní glukosy, na rozdíl od běžně používaných cukrů jako jsou sacharosa, glukosa a laktosa.⁵

- **Laktitol** - je vyráběn katalytickou hydrogenací laktosy. Je přibližně 0,4 krát sladší než sacharosa a využívá se v potravinách jako náhrada za sacharosu. Granulovaný laktitol se používá jako plnivo v přímém lisování tablet a existuje na trhu pod obchodním názvem Finlac[®] DC. Připravuje se vlhkou granulací. Má dobré sypné a lisovací vlastnosti a nízkou citlivost k mazadlům. Tablety lisované z granulovaného laktitolu jsou dobře rozpustné ve vodě, kde se nerozpadají, ale postupně rozpouštějí.⁵
- **Xylitol** - je nejsladší cukerný alkohol, proto se s oblibou využívá do žvýkacích tablet. Aglomerovaný xylitol je dostupný jako Xylitab[®]. Xylitab 100 je granulovaný s 3 % polydextrosy, Xylitab 200 je granulovaný s 1,5 % sodné soli karboxymethylcelulosity a Xylitab 300 je granulovaný s roztokem xylitolu a užívá se ve směsích s dalšími plnivy-pojivy. Xylitab 100 a 200 má výbornou sypnost.⁵
- **Isomalt** - je směs hydrogenovaných mono- a disacharidů. Má asi o polovinu nižší sladící účinek než sacharosa. Oproti ostatním cukrům má několik výhod, například má nízkou energetickou hodnotu, neabsorbuje se tenkým střevem, ale je převážně fermentován bakteriemi tlustého střeva. Díky stabilní glykosidické vazbě je isomalt odolný vůči chemické degradaci. Je jediným polyolem vyrobeným ze sacharosy. Je dostupný v několika velikostních frakcích částic s 2 rozdílnými rozpustnostmi. Má nízkou hygroskopicitu. Má výbornou sypnost a lisovatelnost. Díky svým příznivým organoleptickým vlastnostem je vhodný do žvýkacích tablet a pastilek. Pastilky vyrobené z isomaltu se velmi pomalu rozpouštějí oproti ostatním polyolům.⁵

- **Mannitol** - je rozpustný ve vodě, polosladký a není hygroskopický. Může se s výhodou kombinovat s dalšími přímo lisovatelnými pomocnými látkami. Je považován za nejlepší cukr pro výrobu žvýkacích tablet.⁶

SUCHÁ POJIVA NEROZPUSTNÁ VE VODĚ:

a) Anorganické vápenaté soli

- **Fosforečnan divápenatý** - je nejčastěji užívanou anorganickou solí v procesu přímého lisování. S výhodou se používá v tabletách vitamínů a minerálů pro svůj vysoký obsah vápníku a fosforu. Obchodní názvy fosforečnanu divápenatého jsou A Tab[®], Di Tab[®], Fujicalin[®], což je granulovaný dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého připravený sprejovým sušením, Emcompress[®], který je složen z agregátů malých primárních částic fosforečnanu divápenatého. Tablety Emcompressu se bez přidaného mazadla obtížně vysouvají z matrice, proto je zapotřebí přídavku většího množství mazadla. Tvrdost tablet složených z Emcompressu nezávisí na rychlosti lisování. Pokud se používá v kombinaci s mikrokrystalickou celulosou nebo škrobem, může být dobrou přímo lisovatelnou pomocnou látkou.⁶
- **Fosforečnan trivápenatý** - se vyrábí pod obchodním názvem Tri Tab[®]. Je méně rozpustný a hůře lisovatelný než fosforečnan divápenatý.⁵

b) Škrob a deriváty škrobu - tablety složené s nativního škrobu jsou v procesu přímého lisování méně používané pro své špatné sypné vlastnosti a vysokou citlivost k mazadlům. Proto byly připraveny chemické, mechanické a fyzikální modifikace nativních škrobů, za účelem vylepšení vlastností přímého lisování tablet s modifikovaným uvolňováním látek.⁵

- **Lisovatelný škrob** - jedná se o částečně předbobtnalý škrob, jehož obchodním názvem je Starch 1500[®]. Je složen z aglomerovaných granulí škrobu a připravuje se sprejovým sušením částečně hydrolyzovaného škrobu. Díky sférickému tvaru částic a příznivé distribuci velikosti částic má dobré sypné vlastnosti. Ačkoliv má dobré vazebné vlastnosti, poskytuje tablety s dobrou rozpadavostí. Tablety vykazují pozoruhodně vysokou pevnost v tahu a to až 3 krát vyšší než tablety z jiných škrobů a to i v případě použití 0,5 % stearanu

hořečnatého jako mazadla. Používá se jako suché pojivo, rozvolňovadlo a plnivo při suché i vlhké granulaci, tak i v procesu přímého lisování tablet.⁵

- **Acetáty škrobu** - vyrábí se částečnou reakcí hydroxylových skupin přírodního škrobu získaného z ječmene s anhydridem kyseliny octové esterifikací. Ačkoliv mají poměrně malé částice, jejich sypné vlastnosti jsou vhodné pro přímé lisování tablet. Se zvyšujícím se stupněm polymerace se zlepšují jejich lisovací vlastnosti, zvyšuje se hydrofobita a klesá porozita tablet. Tablety obsahující vysoce polymerizovaný acetát škrobu se vůbec nerozpadají.⁵
- **Maltodextriny** - skládají se z ve vodě rozpustných polymerů glukosy získaných částečnou hydrolýzou škrobu s kyselinou nebo enzymy, přičemž je zachována základní struktura polymeru. Stejně jako všechny deriváty škrobu má maltodextrin vysokou citlivost k mazadlům. Bylo prokázáno, že maltodextriny snadno absorbují atmosférickou vlhkost. Silný vliv na chování maltodextrinů během a po lisování má právě obsah vlhkosti. Doba rozpadu tablet je delší díky vzniklé gelové vrstvě kolem tablet. Obchodním názvem je Maltrin[®].⁵

c) **Celulosa a deriváty celulosy** - celulosa se skládá z opakujících se jednotek glukosy propojených β -1,4 glykosidickou vazbou. Celulosové deriváty se získávají buď mechanickým, nebo chemickým zpracováním.⁴

- **Mikrokrystalická celulosa (MCC)**^{5,6} - je bílý, krystalický prášek bez chuti a zápachu složený z aglomerovaných porézních mikrovláken, po jejichž vyčištění filtrací a sprejovým sušením jsou získány porézní mikrokrystaly. V podstatě se jedná o čištěnou, částečně depolymerizovanou celulosu, která se připravuje upravením α -celulosy, získané jako drť z vláknitých rostlinných materiálů, s minerálními kyselinami. Kromě přímého lisování se užívá jako plnivo v tabletách připravených vlhkou granulací, nebo jako plnivo do tobolek. Při vysoké rychlosti lisování vykazují tablety z MCC tendenci k víčkování. Pevnost tablet v tahu se snižuje přidávkem většího množství stearanu hořečnatého jako mazadla, zatímco doba rozpadu není tímto ovlivněna. Na trhu je dostupná pod obchodním názvem Microcel[®], Emcocel[®] a Avicel[®], přičemž existují různé typy lišící se velikostí částic, obsahem vlhkosti a sypnou nebo setřesnou hustotou.

- **Prášková celulóza a její deriváty** - ve srovnání s MCC má prášková celulóza horší vazebné vlastnosti. Existují však deriváty práškové celulózy s vylepšenými lisovacími vlastnostmi. Jedním z nich je nízkokrystalická prášková celulóza (LCPC). Připravuje se řízenou rekrystalizací a depolymerizací celulózy s kyselinou fosforečnou. Skládá se jako MCC z agregátů částic. Tyto agregáty mají navíc hladší povrch. Při daném tlaku páry má LCPC vyšší obsah vlhkosti oproti vysokokrystalické MCC a práškové celulóze. Při poměrně nízkém lisovacím tlaku podléhá LCPC plastické deformaci. Hodnota pevnosti tablet v tahu je srovnatelná s MCC. Doba rozpadu je mnohem kratší než u MCC. Dalším derivátem práškové celulózy je UICEL, který poskytuje dostatečně pevné tablety. Jeho jednoznačnou výhodou oproti MCC je mnohem kratší doba rozpadu tablet.⁵

4.1.1. Laktosa^{4,5,6,7,8}

Laktosa je přirozeně se vyskytující disacharid označovaný také jako mléčný cukr. Je přítomna v mléce všech savců, proto se nejčastěji získává ze syrovátky kravského mléka. Obsah laktosy v kravském mléce je okolo 4,6 %, což odpovídá přibližně 38 % sušiny. Je nejčastěji užívané plnivo v tabletách. Výhodnými vlastnostmi laktosy jsou nízká cena, snadná dostupnost, nízká hygroskopičnost, nevýrazná chuť, dobrá fyzikální a chemická stabilita a rozpustnost ve vodě.

Molekula laktosy se skládá z galaktosy a glukosy, spojených β -1,4 glykosidickou vazbou. Podle typu krystalizace se laktosa vyskytuje ve dvou izomerních formách α -laktosa a β -laktosa, které se liší polohou hydroxylové skupiny na asymetrickém uhlíku (α v poloze axiální a β v poloze ekvatoriální). Tyto dva izomery laktosy existují ve vodném roztoku v rovnováze. Vlastnosti obou forem se liší mezi sebou specifickou otáčivostí roviny polarizovaného světla, tvarem krystalů a rozpustností ve vodě, ale chemické vlastnosti obou forem jsou stejné.

Laktosa může být buď krystalická, nebo amorfni. Krystalická α -laktosa existuje ve formě monohydrátu nebo anhydrátu, zatímco krystalická β -laktosa existuje pouze ve formě anhydrátu. Krystalická laktosa je lisována především fragmentací a amorfni laktosa plastickou deformací. Tablety obsahující amorfni laktosu vykazují vyšší pevnost tablet v tahu a obsah

vody než u krystalické laktosy. Pevnost tablet v tahu se zvyšuje se zmenšující se velikostí částic. Čistá amorfnní laktosa není komerčně dostupná a je obvykle zastoupena v různém množství v modifikovaných formách laktosy. Modifikované formy laktosy mohou obsahovat různé množství vody, v závislosti na obsahu amorfnní fáze. Surový monohydrát α -laktosy se získává z kaseinu, nebo ze syrovátky odpařováním a krystalizací. Pro zajištění farmaceuticky kvalitní laktosy je produkt následně čištěn rekrystalizací. V závislosti na teplotě krystalizace lze získat různé typy laktosy. Při teplotě pod 93,5 °C se laktosa sráží jako monohydrát α -laktosy, zatímco při teplotě nad 93,5 °C jako anhydrát β -laktosy. Mezistupněm mezi oběma izomery je tautomerní forma glukosy s otevřeným kruhem a aldehydem, který reaguje s aminoskupinou léčiva a tím způsobí degradaci léčivé látky a hnědnutí tablet během skladování. Proto je tvorba tablet obsahujících aminoskupinu s laktosou kontraindikována.⁷ Hrubý krystalický monohydrát α -laktosy (s velikostí částic větší než 150 μm) má dobrou sypnost, ale špatnou lisovatelnost. Zmenšením velikosti částic se sice zlepšší lisovatelnost, ale sníží se sypnost. Tato forma laktosy se nehodí pro přímé lisování, proto se tedy zpracovává pro využití v přímém lisování třemi různými způsoby: válcovým sušením do formy anhydrátu laktosy, sprejovým sušením do formy sprejově sušené laktosy, granulací do formy aglomerované. Různé typy laktosy mají různé lisovací vlastnosti.

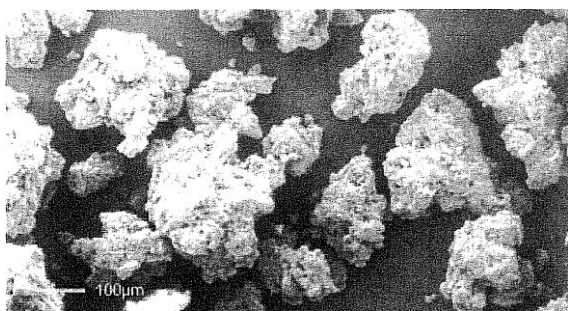
a) Aglomerovaná laktosa^{4,5,6,8}

Vazebné vlastnosti monohydrátu α -laktosy mohou být vylepšeny granulací. Granulovaná nebo aglomerovaná laktosa se připravuje granulací monohydrátu α -laktosy vodou nebo roztokem laktosy ve fluidním granulátoru. Tímto způsobem vznikají aglomeráty α i β -laktosy. Od sprejově sušené laktosy se aglomerovaná laktosa liší tím, že neobsahuje amorfnní podíl laktosy, proto je relativně necitlivá na vlhkost. Dalším rozdílem je nepravidelný tvar částic, což je zásluhou fluidní granulace. Má dobré sypné vlastnosti a lepší vazebné vlastnosti než monohydrát α -laktosy, ale ne tak dobré jako sprejově sušená laktosa. Aglomerované částice připravené fluidní granulací mají nízkou hustotu a vysokou porozitu, což přispívá k vylisování pevnějších tablet. Lepší lisovatelnost a pevnost tablet zajišťuje vyšší podíl β -laktosy. Obsah β -laktosy je dán množstvím použitého roztoku při granulaci. Dle požadavku Evropského lékopisu je maximální obsah β -laktosy 21 %.

První aglomerovanou laktosou na trhu byla Tablettosa, která je tvořena téměř výhradně agregovanými krystaly monohydrátu α -laktosy a neobsahuje amorfnní laktosu. V současné době je Tablettosa dostupná ve třech typech, které se odlišují velikostí částic. Jsou

jimi Tablettosa[®] 70, 80 a 100. Kvůli menším primárním částicím vykazuje Tablettosa 100 větší pevnost tablet než Tablettosa 70 a 80. Další komerčně dostupnou aglomerovanou laktosou je SuperTab[®] 30GR (dřívějším obchodním názvem byla Pharmatosa[®] DCL 15). Chování SuperTabu 30GR (viz obrázek č. 1) při lisování je lepší než Tablettosy, což je způsobeno tím, že během výroby SuperTabu 30GR se část rozpuštěné laktosy sráží jako β -laktosa. Z tohoto důvodu obsahuje SuperTab 30GR přibližně 12 % β -laktosy, zatímco Tablettosa pouze 3 %. β -laktosa je lokalizovaná na povrchu částic SuperTabu 30GR a podléhá snáze fragmentaci a způsobuje silnou mezigranulační soudržnost.

Obrázek č. 1: SuperTab[®] 30GR⁸



b) Sprejově sušená laktosa (viz kapitola 4.1.1.1.)

c) Anhydrát laktosy (viz kapitola 4.1.1.2.)

4.1.1.1. Sprejově sušená laktosa^{4,5,6,8}

Sprejově sušená laktosa byla prvním suchým pojivem úspěšně využívaným v přímém lisování tablet a je stále jednou z nejvíce užívaných látek pro tyto účely, a to hlavně díky kombinaci výborné lisovatelnosti a sypaným vlastnostem. Je vyráběna sprejovým sušením suspenze α -laktosy v nasyceném vodném roztoku laktosy. Výsledný produkt je tvořen sférickými částicemi, které obsahují 80 % - 85 % mikrokrytalického monohydrátu α -laktosy a 15 % - 20 % amorfnní laktosy, která obsahuje obvykle 9 % - 12 % β -laktosy. Amorfnní laktosa je výsledkem rychlé degradace rozpuštěné laktosy v suspenzi během sprejového sušení a lisuje se plastickou deformací. Přítomnost amorfnní laktosy ve sprejově sušené laktose může

být problematická v tom případě, pokud se sprejově sušená laktosa skladuje v otevřených nádobách s relativní vlhkostí nad 50 %. V tomto případě amorfní část (obsahující 60 % β -laktosy a 40 % α -laktosy) pomalu krystalizuje v monohydrát α -laktosu, což snižuje lisovací vlastnosti. Proto by se sprejově sušená laktosa měla skladovat v ochranném obalu, který zabrání vniknutí vody do produktu a slouží tedy k prevenci krystalizace amorfní frakce.

Sprejově sušená laktosa obsahuje asi 5 % vlhkosti, z čehož menší částí je vlhkost volná, větší částí je voda z krystalizace monohydrátu α -laktosy. Má dobré vazebné vlastnosti a výborné sypné vlastnosti díky sférickému tvaru částic. Lisovatelnost závisí na velikosti primárních částic monohydrátu α -laktosy a na množství amorfní laktosy. Jelikož je monohydrát α -laktosy křehký materiál se špatnými vazebnými vlastnostmi, je zapotřebí amorfní složka, která zlepšuje vazebné vlastnosti a zvyšuje lisovatelnost. Doba rozpadu tablet složených ze sprejově sušené laktosy roste s lisovací silou.

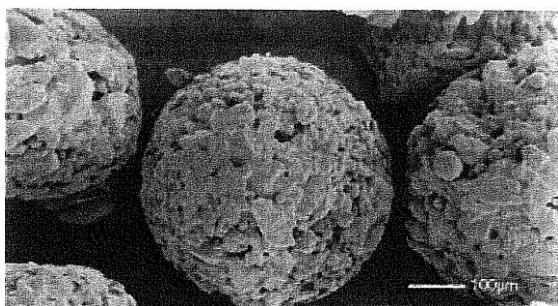
Komerčně dostupnými sprejově sušenými laktosami jsou Lactose-316 Fast Flo[®], SuperTab[®] 11SD (viz obrázek č. 2) a SuperTab[®] 14SD (bývalým obchodním názvem byla Pharmatose[®] DCL 11 a DCL 14), FlowLac[®] 90 a FlowLac[®] 100 a Lactopress[®] Spray-dried.

SuperTab[®] SD⁸

SuperTab SD je laktosa připravovaná technikou sprejového sušení, což se odráží i v názvu látky zkratkou SD. Má výborné sypné vlastnosti, díky sférickým částicím, které obsahují jemné krystaly monohydrátu α -laktosy a amorfní laktosu, která zvyšuje lisovatelnost. Jedná se o bílý, sypký prášek bez chuti a zápachu.

Existují dva typy, SuperTab[®] 11SD a SuperTab[®] 14SD, které se liší velikostí primárních částic. Typ SuperTab 11SD má velikost primárních částic 35 μm , typ SuperTab 14SD 23 μm . Oba SuperTaby SD vytváří pevné tablety. SuperTab 14SD má vynikající lisovací vlastnosti, díky menší velikosti primárních částic. Tvrdost a tloušťka tablet lisovaných ze SuperTabu SD není příliš citlivá na rychlost lisování.

Obrázek č. 2: SuperTab[®] 11SD⁸



4.1.1.2. Anhydrát laktosy^{4,6,8}

a) Anhydrát α -laktosy

Vazebná kapacita monohydrátu α -laktosy se výrazně zvyšuje tepelnou nebo chemickou dehydratací krystalů. Produkt tepelné dehydratace vykazuje silně zvýšené vazebné vlastnosti s klesajícím obsahem vody. Během dehydratace se mění monohydrát α -laktosy z monokrystalů na agregáty částic anhydrátu α -laktosy. Krystaly anhydrátu jsou jemnější, slabší, méně elastické a při nižším tlaku se lámou snadněji než krystaly monohydrátu α -laktosy.

Tablety složené z monohydrátu α -laktosy a anhydrátu α -laktosy mají téměř stejnou porozitu při stejné lisovací síle. Mezi oběma typy tablet se nacházejí odlišnosti v množství pórů. Při měření pórovitosti se ukázalo, že tablety složené z anhydrátu α -laktosy mají větší množství pórů menší velikosti než tablety složené z monohydrátu α -laktosy.

Hlavní nevýhodou tablet obsahujících anhydrát α -laktosy při použití v přímém lisování je jejich relativně pomalý rozpad. Tento jev je způsoben nízkou penetrací vody do tablet, což je zapříčiněno malými póry v tabletách.

b) Anhydrát β -laktosy

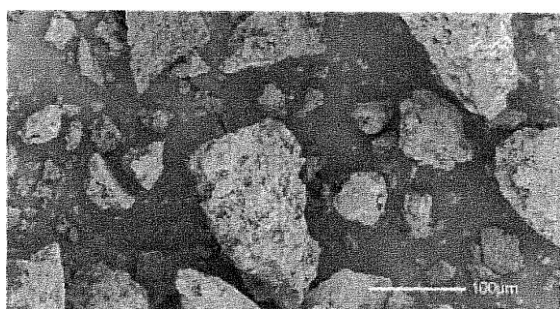
Anhydrát β -laktosy je další formou laktosy speciálně zkonstruovanou pro přímé lisování, nazývaný též anhydrát laktosy. Je popsán ve všech hlavních lékopisech. Přípravuje se válcovým sušením roztoku monohydrátu α -laktosy, při kterém se vodný roztok laktosy aplikuje na sušící válece zahřáté na teplotu nad 93,5 °C, až se vytvoří tenká vrstva anhydrátu laktosy bohatého na β -izomer. Tento film je poté rozemlet a síťován za účelem získání

konečného produktu, který se skládá z aglomerátů velmi jemných krystalů. Válcově sušená laktosa obsahuje největší podíl β -laktosy ze všech typů přímo lisovatelných laktos, obvykle 75 % - 85 %, což vede k odlišným lisovacím vlastnostem. Zbývajícím materiálem je anhydrát α -laktosy. Přítomnost asi 20 % anhydrátu α -laktosy způsobuje prodloužení doby rozpadu, pokud jsou tablety z anhydrátu β -laktosy lisovány střední až vysokou lisovací silou. Válcově sušená laktosa je snadněji lisovatelná než monohydrát α -laktosy.

Anhydrát β -laktosy má nízký obsah vlhkosti, nižší než 0,5 %. Není hygroskopický. Pro svůj nízký obsah vlhkosti je anhydrát β -laktosy ideální pomocnou látkou pro látky citlivé na vlhkost. Při relativní vlhkosti pod 50 % anhydrát laktosy absorbuje pouze velmi malé množství vlhkosti při skladování a jeho lisovací vlastnosti nejsou výrazně změněny. Válcově sušená laktosa má horší sypné vlastnosti zapříčiněné nepravidelným tvarem částic. Toto může být výrazně zlepšeno při procesu mletí a síťování výběrem velikosti částic. Dále má anhydrát β -laktosy velmi nízkou citlivost k mazadlům, což se projevuje snížením pevnosti tablet po přidání stearanu hořečnatého 1% ve srovnání s laktosou bez mazadla.

Jako suché pojivo je doporučován u léčivých látek citlivých na vlhkost, u žvýkacích tablet, u vysokodávkových formulací a při víceúrovňových lisovacích procesech. Válcově sušený anhydrát β -laktosy je na trhu pod obchodním názvem Lactose Anhydrous[®] DT, SuperTab[®] 21AN (viz obrázek č. 3) a SuperTab[®] 22AN, Lactopres[®] Anhydrous.

Obrázek č. 3: SuperTab[®] 21AN⁸



4.1.2. Směsná suchá pojiva^{5,6,9,10,11,12}

„Co-processing“, neboli „spoluzpracování“ je další způsob, kterým přicházejí na trh nové pomocné látky, aniž by se musely podrobit přísnému bezpečnostnímu testování jako u zcela nových chemických sloučenin. Jedná se o přípravu směsné pomocné látky s lepšími sypnými a lisovacími vlastnostmi ve srovnání s prostými fyzikálními směsmi jednotlivých složek. Původně se směsná suchá pojiva používala v potravinářském průmyslu. Myšlenka jejich využití ve farmaceutickém průmyslu se objevila v 80. letech 20. století výrobou směsného suchého pojiva mikrokrytalické celulosy s uhličitanem vápenatým. Později byla tímto způsobem vyrobena například Cellactosa[®], nebo silicifikovaná mikrokrytalická celulosa. Směsná suchá pojiva jsou směsí dvou, nebo zřídka více dosud známých pomocných látek.

Většina směsných suchých pojiv se skládá z relativně malého množství plastického materiálu a z větší části křehkého materiálu (viz tabulka č. 2 – kap. 4.1.2.1.). Tato kombinace může pomoci vylepšit lisovací a sypné vlastnosti, snížit citlivost k mazadlům, vlhkosti nebo k rychlosti deformace. Příkladem může být Cellactosa, což je směsné suché pojivo složené z větší části z křehkého materiálu (75 % laktosy) a z menší části z plastického materiálu (25 % práškové celulosy). Použití této kombinace brání akumulaci nadměrné elastické energie během lisování, která má za následek malou relaxaci po vylisování a sníženou tendenci k víčkování a vrstvení tablet. Plastický materiál ve směsném suchém pojivu je zodpovědný za dobré vazebné vlastnosti, ale díky viskoelasticitě je tento materiál citlivý na mazadla a na vysokou rychlost lisování. Během relaxace tablet, která nastává po vylisování plastického materiálu, akumulovaná elastická energie přerušuje vazby a tím zvýší porozitu tablet, což má za následek nižší pevnost tablet. Naproti tomu přítomnost většího množství křehkého materiálu ve směsném suchém pojivu brání akumulaci nadměrného množství elastické energie během lisování. Existují i směsná suchá pojiva složená ze dvou křehkých, nebo dvou plastických materiálů.

Výroba přímo lisovatelných směsných suchých pojiv začíná výběrem kombinace pomocných látek. Kombinace pomocných látek by se měla doplňovat při maskování nežádoucích vlastností a současně by si měly samotné pomocné látky zachovat své požadované vlastnosti. Pokud má pomocná látka používaná jako plnivo například špatnou rozpadavost, může být zpracována s další pomocnou látkou, která má dobrou smáčivost a vysokou porozitu. A jelikož mohou tyto vlastnosti zvýšit příjem vody do tablet, zvýší se

rozpadavost tablet. Dalším krokem při výrobě je určení poměrů jednotlivých pomocných látek ve směsném suchém pojivu. Poté následuje zhodnocení velikosti částic požadované pro smísení a výběr metody přípravy, která vede k optimálnímu produktu s požadovanými fyzikálně - chemickými parametry.

Vlastnosti směsných pomocných látek:^{9,10}

Tvorba směsných suchých pojiv má za následek pouze fyzikální změny bez jakékoliv změny chemické struktury a poskytuje zlepšené fyzikálně - mechanické vlastnosti.

➤ Zlepšené sypné vlastnosti:

Kontrola optimální velikosti částic a distribuce velikosti částic zajišťuje vynikající sypné vlastnosti směsných suchých pojiv bez potřeby přidavku kluzných látek. Sypnost směsných suchých pojiv je lepší než sypnost obyčejných fyzikálních směsí jednotlivých složek. Například Cellactosa má lepší sypné vlastnosti než laktosa, nebo směs celulosy s laktosou. Produkty připravené sprejovým sušením mají sférický tvar a hladký povrch, což také zlepšuje sypné vlastnosti.

➤ Zlepšená lisovatelnost:

Vztah mezi lisovacím tlakem a pevností tablet vyrobených ze směsných suchých pojiv vykazuje výrazné zlepšení v profilu lisování oproti fyzikálním směsím jednotlivých složek.

➤ Vyšší diluční potenciál:

Diluční potenciál je schopnost pomocné látky zachovat si svoji lisovatelnost i po zředění jiným materiálem. Jelikož je většina léčivých látek špatně lisovatelná, musí mít pomocné látky lepší lisovací vlastnosti, aby zajistily dobrou lisovatelnost i po smísení se špatně lisovatelnou látkou. Bylo dokázáno, že Cellactosa má vyšší diluční potenciál než fyzikální směs jednotlivých pomocných látek.

➤ Snížená citlivost k mazadlům:

Většina směsných suchých pojiv se skládá z poměrně velkého množství křehkého materiálu jako např. monohydrátu α -laktosy a malého množství plastického materiálu jako např. celulosy, která je zakotvena mezi nebo na

částicích materiálu křehkého. Plastický materiál zajišťuje dobré vazebné vlastnosti, jelikož tvoří souvislou matrix s velkou vaznou plochou. Větší množství křehkého materiálu zajišťuje nízkou citlivost k mazadlům tím, že brání tvorbě souvislého filmu mazadla, tvorbou nově vytvořených povrchů při lisování.

Ostatní výhody směsných suchých pojiv:¹⁰

- snižují počet pomocných látek přidávaných do tabletoviny
- mají multifunkční charakter
- jsou lépe rozpustná
- tablety mají lepší hmotnostní stejnoměrnost
- mají nízkou hygroskopičnost
- pevnost tablet nezávisí na rychlosti lisování
- tablety se dobře rozpadají
- mají lepší organoleptické vlastnosti
- snižují náklady díky lepší funkčnosti a menším požadavkům na testy ve srovnání s jednotlivými pomocnými látkami

Nevýhody směsných suchých pojiv:

- poměr pomocných látek ve směsi je pevně stanovený, a proto nemusí být vždy optimální pro konkrétní léčivo nebo dávku v tabletě
- nedostatečné přijetí většiny směsných suchých pojiv v lékopisech

4.1.2.1. Směsná suchá pojiva s laktosou¹¹

Mezi směsná suchá pojiva s laktosou patří:

- **Ludipress[®]** ^{6,10,11}

Ludipress (BASF AG, Ludwigshafen, Německo) je směsné suché pojivo složené z 93,4 % monohydrátu α -laktosy (plnivo), 3,2 % polyvinylpyrrolidonu (pojivo) a 3,4 % krospovidonu (rozvolňovadlo). Je tvořen práškovou laktosou obalenou

polyvinylpyrrolidonem a krosповidonem, což podporuje výbornou sypnost a nízkou hygroskopičnost Ludipressu. Ačkoliv obsahuje Ludipress rozvolňovadlo, rozpad tablet trvá déle než rozpad tablet z monohydrátu α -laktosy, anhydrátu β -laktosy, sprejově sušené laktosy nebo Tablettosy. Delší doba rozpadu je přičítána přítomnosti polyvinylpyrrolidonu. Při nízkých lisovacích silách poskytuje Ludipress pevnější tablety, ale je nezbytné přidat kluznou látku a rozvolňovadlo. Pevnost vyrobených tablet je nezávislá na rychlosti lisování. Je vhodný jako plnivo pro přímé lisování na vysokorychlostních strojích. Je bílý, bez chuti a zápachu a je speciálně vyvinutý pro přímé lisování. Nicméně je také vhodný jako plnivo do tvrdých želatinových tobolek. Vazebné vlastnosti Ludipressu lubrikovaného, nebo nelubrikovaného 1 % stearanu hořečnatého jsou lepší než u odpovídající fyzikální směsi. Má lepší sypnost než jiná přímo lisovatelná pojiva obsahující laktosu (Cellactosa, Fla flo laktosa, Tablettosa).

- **Ludipress[®] LCE** ^{5,10}

Ludipress (BASF AG, Ludwigshafen, Německo) se skládá z 96,5 % monohydrátu α -laktosy, který zastává funkci plniva a 3,5 % povidonu (Kollidon[®] 30), který plní funkci pojiva a na rozdíl od Ludipressu neobsahuje rozvolňovadlo krosповidon (Kollidon[®] CL). Je zcela rozpustný ve vodě a vhodný pro výrobu pastilek, žvýkacích tablet, šumivých tablet a tablet s řízeným uvolňováním. V šumivých tabletách přítomnost Ludipressu LCE kompenzuje špatnou lisovatelnost hydrogenuhličitanu sodného, uhličitanu sodného a kyseliny vinné. Lisovací vlastnosti jsou ovlivněny zvrásněnou povrchovou strukturou, která snižuje lisovatelnost. K pevnosti tablet přispívá pojivo povidon tím, že spojuje jemné částice laktosy dohromady.

- **Cellactosa[®]** ^{5,10,11}

Cellactosa (Meggle GmbH & Co. KG, Německo) je směsné suché pojivo složené ze 75 % monohydrátu α -laktosy (plnivo) a 25 % práškové celulosy (pojivo). Kromě dobré sypnosti má Cellactosa i dobrou lisovatelnost, která je přičítána synergistickému efektu upevňování fragmentací laktosy a plastickou deformací celulosy. Výborná sypnost je přisuzována pravidelnému tvaru částic a příznivé distribuci velikosti částic. Jelikož jsou celulosová vlákna pokryta laktosou, absorpce vlhkosti je mnohem nižší než u samotné mikrokrytalické celulosy. Vykazuje vyšší diluční potenciál než fyzikální směs jednotlivých pomocných látek. Pevnost tablet je vyšší než u fyzikální směsi se stejným poměrem jednotlivých složek. Vylepšená pevnost tablet z Cellactosy je přičítána zvýšené interpartikulární vazbě. Negativní efekt stearanu hořečnatého (mazadlo) na interpartikulární vazby částic Cellactosy je menší než u fyzikální směsi.

- **MicroceLac[®] 100**^{5,10,11}

MicroceLac 100 (Meggle GmbH & Co. KG, Německo) je sprejově sušená směs složená ze 75 % monohydrátu α -laktosy a 25 % mikrokrystalické celulosy ve formě sušiny na rozdíl od Cellactosy 80, která obsahuje práškovou celulosu. Výhodou MicroceLacu 100 oproti Cellactose 80 je lepší sypnost, protože v částicích jsou více zachyceny kratší vlákna mikrokrystalické celulosy, což podporuje sférický tvar částic. Funkci plniva v MicroceLacu 100 má laktosa a funkci pojiva má mikrokrystalická celulosa. Má výborné sypné a vazebné vlastnosti díky sprejovému sušení. Umožňuje tvorbu vysokodávkových malých tablet se špatně sypným léčivem.

- **StarLac[®]**^{5,6,11}

StarLac (Meggle GmbH & Co. KG, Německo) je sprejově sušená směs složená z 85 % monohydrátu α -laktosy a 15 % kukuřičného škrobu. Škrob je pomocná látka používaná jako pojivo a rozvolňovadlo zároveň a má vysoké vazebné vlastnosti. Práškový StarLac se skládá z krystalů laktosy a částic škrobu pevně zasazených v amorfni laktose. Po vylisování vytváří škrob jemnou síť, zatímco laktosa podléhá částicové fragmentaci. Výhodou Starlacu je dobrá sypnost díky sprejovému sušení, přijatelná pevnost díky obsahu laktosy, krátká doba rozpadu v důsledku přítomnosti škrobu a rozpustnost.

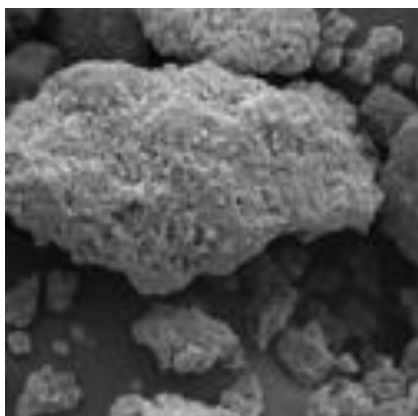
- **Pharmatose[®] DCL 40**^{6,10,11}

Pharmatose DCL 40 (DMV, Veghel, Nizozemsko) je směsné suché pojivo složené z 95 % β -laktosy a 5 % anhydrátu laktitolu. Vykazuje dobrou sypnost v důsledku sférického tvaru částic a příznivé distribuci velikosti částic. Má vysoký diluční potenciál, lepší než jiné produkty na bázi laktosy a to v důsledku lepších vazebných vlastností. Při vysoké vlhkosti absorbuje jen velmi malé množství vody.

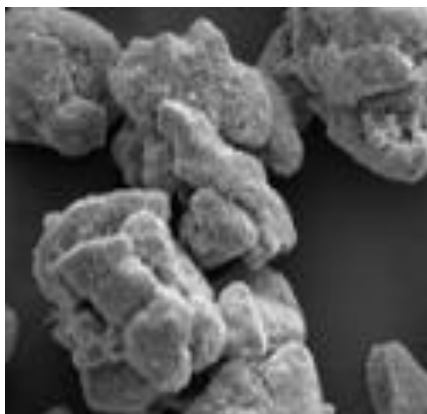
- **LubriTose[™] AN** (viz kapitola 4.1.2.2., obrázek č. 4)

- **LubriTose[™] SD** (viz kapitola 4.1.2.2., obrázek č. 5)

Obrázek č. 4: LubriTose™ AN (zvětšeno 300x)¹³



Obrázek č. 5: LubriTose™ SD (zvětšeno 300x)¹⁴



Tabulka č. 2: Poměr křehkých a plastických materiálů ve vybraných směsných suchých pojivech s laktosou¹¹

obchodní název	křehký materiál	%	plastický materiál	%
Ludipress [®]	monohydrát α -laktosy	93,4	polyvinylpyrrolidon	3,2
			krospovidon	3,4
Cellactosa [®]	α -laktosa	75	prášková celulóza	25
Pharmatosa [®] DCL 40	anhydrát laktosy	95	laktitol	5
Starlac [®]	monohydrát α -laktosy	85	kukuřičný škrob	15
Microcelac [®] 100	laktosa	75	mikrokrytalická celulóza	25

4.1.2.2. LubriTose[™] 12

LubriTose je nové směsné suché pojivo, které zjednodušuje proces lisování tím, že eliminuje potřebu přidání mazadla do práškové směsi těsně před lisováním. V případě LubriTosy je mazadlo součástí pojiva a tím podporuje lisování a eliminuje tedy potřebu samotného kroku mísení mazadla. Pomocné látky z řad LubriTos jsou směsná suchá pojiva navržena pro přímé lisování, protože urychlují proces tabletování. Zpracování přímo lisovatelného pojiva s mazadlem zlepšuje chování samotných složek. Má menší sypný úhel než směs pomocné látky s mazadlem, což znamená, že má lepší sypnost. Produkty LubriTosy mají nižší hodnotu Carrova indexu (který udává míru stlačitelnosti tabletoviny), než směs pomocné látky s mazadlem. Jeho hodnoty jsou u LubriTos menší než 20 a to značí dobrou sypnost.

Existují 4 typy LubriTos, jejichž základ tvoří následující suchá pojiva - anhydrát laktosy, sprejově sušená laktosa, mikrokrytalická celulóza a mannitol. Tyto jednotlivé pomocné látky jsou spolupracovány s glycerol monostearátem, který plní funkci mazadla.

Tabulka č. 3: Složky jednotlivých LubriTosTM

obchodní název	plnivo	mazadlo
LubriTose TM AN	anhydrát laktosy (96 %)	glycerol monostearát (4 %)
LubriTose TM SD	sprejově sušená laktosa (96 %)	glycerol monostearát (4 %)
LubriTose TM MCC	mikrokystalická celulosa (98 %)	glycerol monostearát (2 %)
LubriTose TM Mannitol	mannitol (96 %)	glycerol monostearát (4 %)

Mazadlo obsažené v LubriTose obaluje každou částici pomocné látky tenkou vrstvou. Tradiční směs pomocné látky se stearem hořečnatým, použitým ve směsi jako mazadlo, má oproti LubriTose negativní vliv na kluznost a lisovatelnost. Výhodami LubriTose na rozdíl od tradiční směsi pomocné látky a mazadla jsou:

- podstatně lepší sypnost
- odstranění citlivosti na mazadlo vlivem delšího mísení
- pevné tablety
- lepší obsahová a hmotnostní stejnoměrnost tablet i při vysoké rychlosti lisování
- stejnorodá směs pomocné látky s mazadlem
- žádný vliv na lisovatelnost a rozpustnost
- méně kroků při zpracování (vynechání mísení s mazadlem)

4.2. Mazadla v tabletovině^{15,2}

Mazadla, neboli antiadheziva jsou pomocné látky využívané při lisování tablet, kde plní následující funkce:¹⁵

1. zmenšují tření mezi tabletou a stěnou matrice během lisování a vysouvání tablety,
2. zabraňují lepení tablety na stěny matrice a na plochy lisovacích trnů,
3. často také zlepšují sypné vlastnosti tabletoviny a ulehčují plnění matrice, čímž plní i funkci kluzných látek.

Ideální mazadlo by mělo mít následující vlastnosti:²

- musí být schváleno pro medicínské použití
- mělo by výrazně snižovat tření

- mělo by být účinné i při nízkých koncentracích
- nemělo by mít nepříznivé účinky na složení nebo vlastnosti tablet
- mělo by být chemicky inertní a netoxické
- mělo by být bílé, bez chuti a zápachu (kosmeticky inertní)
- mělo by být levné a snadno dostupné

Nedostatek vhodného mazadla způsobuje, že tablety nemají hladký povrch, jejich hrany jsou ostré a často se při vylisování rozvrstvují, olupují a lámou.¹⁵

Mazadla mohou působit dvojím mechanismem:¹⁵

- Kapalinovým (hydromechanickým) mazáním, při němž se dva povrchy pohybují, jako by byly oddělené vrstvou kapalného mazadla. Tímto mechanismem působí minerální oleje, které se však při výrobě tablet používají jen zřídka, protože i ve velmi jemné disperzi vytvářejí na povrchu tablet mastné skvrny.
- Stykovým (dotykovým) mazáním, při němž mazací účinek vyplývá z přilnavosti polární části mazadla ke kovovému povrchu matrice a razidel, na kterém je jemná vrstvička hydrofilních kovových oxidů.

4.2.1. Typy mazadel²

Mazadla dělíme podle rozpustnosti ve vodě na rozpustná a nerozpustná.

1. Mazadla ve vodě rozpustná (hydrofilní):

Tato mazadla nejsou tak účinná jako jejich nerozpustné protějšky. Používají se v tom případě, pokud se má tableta rozpustit na čirý roztok.

Zástupci:

- laurylsíran hořečnatý
- laurylsíran sodný
- kyselina fumarová
- polyethylenglykol (PEG) 4000, 6000
- benzoan sodný
- D, L - leucin

2. Mazadla ve vodě nerozpustná (hydrofobní):

Tato mazadla jsou široce využívána a jsou účinná i při nízké koncentraci. Většina má jak antiadhezivní, tak kluzné vlastnosti. Jsou nejčastěji odvozeny od mastných kyselin a alkoholů, které jsou hydrofobní a snižují pronikání kapaliny dovnitř tablety.

Vzhledem ke svému hydrofobnímu charakteru prodlužují dobu rozpadu tablet, zpomalují rozpouštění tablet a snižují pevnost tablet v tahu (především stearan hořečnatý).

Zástupci:

- vápenaté, hořečnaté a zinečnaté soli kyseliny stearové
- glycerol monostearát
- glycerol palmitostearát
- hydrogenované rostlinné oleje
- lehké minerální oleje
- tekuté parafíny
- stearylfumarát sodný
- polytetrafluoroethylen
- talek
- vosky

4.2.1.1. Stearylfumarát sodný¹⁶

Stearylfumarát sodný je jemný bílý prášek s aglomeráty kruhových částic, který se používá jako mazadlo do tablet a tobolek v koncentraci 0,5 – 2 %. Je považován za netoxický a nedráždivý, a proto se používá v perorálních lékových formách. Dodává se v čisté formě, jelikož ve formách s nižší čistotou bývají často chemické inkompatibility. Stearylfumarát sodný je inkompatibilní s chlorhexidin acetátem. Je méně hydrofobní a méně zpomaluje disoluci tablet než stearan hořečnatý. Vyrábí se reakcí stearyl alkoholu s anhydridem kyseliny maleinové. Produkt této reakce podstupuje izomerizaci a konečným produktem je sůl stearylfumarát sodný. Nejznámější firemní produkty jsou Pruv[®] a Lubripharm[®] SSF.

4.2.1.2. Glycerol monostearát¹⁷

Jedná se o bílé až krémově zbarvenou pevnou látku ve formě šupinek nebo prášku. Na dotek je voskovitý a má nepatrné tukové aroma a chuť. Má široké využití, například jako

neionický emulgátor, stabilizátor, změkčovač, plastifikátor a rozpouštědlo pro polární i nepolární látky, které tvoří emulzi voda v oleji nebo olej ve vodě. Využívá se i jako dispergační činidlo barviv v olejích i pevných látek v tucích, nebo jako rozpouštědlo fosfolipidů jako je lecitin. Dále se využívá jako mazadlo při výrobě tablet, kde zabraňuje lepení tabletoviny na matici během lisování. Je inkompatibilní s kyselými látkami. Měl by být skladován v těsně uzavřených nádobách na chladném a suchém místě chráněný před světlem. Glycerol monostearát je všeobecně považován za netoxickou a nedráždivou látku, proto má široké uplatnění v kosmetice, potravinářství a perorálních a topických lékových formách. Přípravuje se reakcí glycerolu s triglyceridy ze živočišných nebo rostlinných zdrojů, produkujících směs mono- a diglyceridů. Diglyceridy mohou dále reagovat za vzniku 90 % monoglyceridů. Dalším krokem je reakce glycerolu se stearylchloridem.

4.2.1.3. Poloxamer 407^{18,19,20}

Poloxamery jsou skupina povrchově aktivních sloučenin široce využívaných ve farmaceutickém průmyslu. Jsou bílé, voskovité a prakticky bez chuti a zápachu. Jedná se o neionické polyoxyethylen- polyoxypropylenové kopolymery složené z centrální hydrofobní polyoxypropylenové části, která má po obou stranách připojené dvě hydrofilní polyoxyethylenové části. Využívají se ve farmaceutických přípravcích jako mazadla, emulgační činidla v intravenózních olejových emulzích, nebo jako solubilizační a stabilizační činidla k zachování čistoty sirupů. Poloxamery mohou být užívány i jako smáčedla v mastech, čípkových základech a gelech a jako pojiva tablet. Všechny poloxamery jsou si chemicky podobné, co se týče složení, liší se pouze v množství propylen- a etylenoxidů přidaných během výroby. Jejich fyzikální a povrchové vlastnosti se liší. Jsou považovány za netoxické a nedráždivé látky, a proto se využívají v různých perorálních, parenterálních a topických lékových formách. Polymery poloxamerů vznikají reakcí propylenoxidu s propylenglykolem za vzniku polyoxypropylenglykolu. Nakonec se připojuje etylenoxid a vzniká kopolymer. Poloxamer 407 je snadno rozpustný ve vodě. Jeho nejdůležitější vlastností je schopnost tvořit tepelně reverzibilní gely. Tyto reologické vlastnosti závisí především na jeho koncentraci. Používá se v roztocích pro kontaktní čočky, jako krytí na otevřené rány a popáleniny a v zubních přípravcích a ústních vodách. Firemní produkt mikronizovaného poloxameru 407 má firemní označení Lutrol[®] 127, který se využívá jako mazadlo v tabletách s aktivní látkou

inkompatibilní se stearanem hořečnatým (např. ibuprofen), nebo jako mazadlo rozpustné ve vodě pro šumivé tablety.

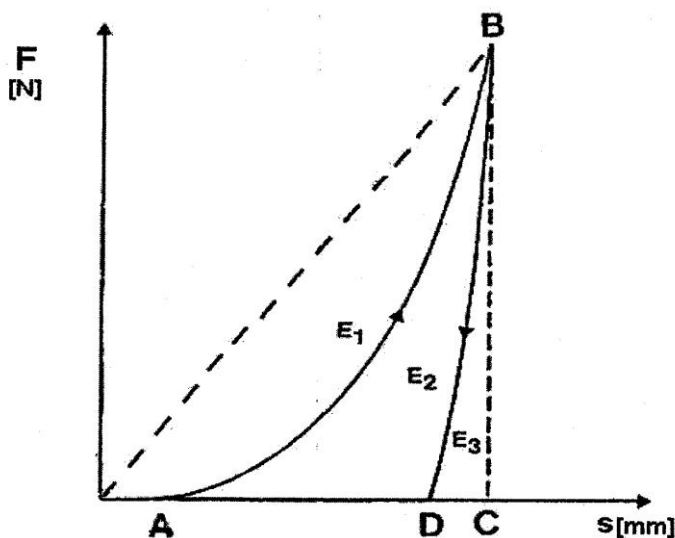
4.2.1.4. Stearan hořečnatý²¹

Stearan hořečnatý je jemný, bílý, precipitovaný nebo mletý prášek o nízké sypné hustotě. Má svou charakteristickou chuť a charakteristický zápach po kyselině stearové. Na dotyk je mírně mazlavý a snadno přilne k pokožce. Je široce využíván v kosmetice, potravinářství a farmaceutickém průmyslu, kde je primárně používán jako mazadlo do tablet v rozmezí koncentrace 0,25 % - 5 %. Používá se jako farmaceutická pomocná látka a při perorálním podání je netoxický, ale při větších dávkách může působit laxativně nebo dráždit sliznice. Je inkompatibilní se silnými kyselinami, zásadami a solemi železa. Nesmí se mísit se silně oxidujícími látkami a nesmí se používat v produktech obsahujících aspirin, některé vitamíny a většinu alkalických solí. Jelikož je hydrofobní, může zpomalovat disoluci léčivé látky z pevné lékové formy, proto se tedy používá v těchto formách v nejnižší možné koncentraci. Snižuje pevnost tablet a také může zvyšovat jejich křehkost a lámavost. Vyrábí se buď reakcí vodných roztoků chloridu hořečnatého se stearanem sodným, nebo reakcí oxidu hořečnatého, hydroxidu nebo uhličitanu s kyselinou stearovou za zvýšené teploty. Je stabilní a měl by se skladovat v uzavřených nádobách na chladném a suchém místě.

4.3. Energetické hodnocení lisovacího procesu²²

Měření „síla-dráha“ je jednou z nejpoužívanějších metod pro studium průběhu lisovacího procesu během tabletování, kde se porovnává vložená energie s lisovatelností tabletoviny. Křivky této závislosti se získávají z měření síly horního lisovacího trnu a jeho dráhy. K vylišování materiálů a k tvorbě pevných výlisků je zapotřebí dodat potřebnou energii. Spíše než lisovací tlak je ve vzájemném vztahu k vlastnostem výlisků vložená energie. Záznamy závislosti síly na posunu jako takové mohou být užitečné pro charakteristiky materiálu v předpřípravě tabletoviny, nebo pro zaznamenávání rozdílů lisovacích vlastností mezi šaržemi. Hlavním důvodem zájmu je předpoklad, že by bylo možné dát do vzájemného vztahu energii, nebo práci lisování s deformací a vlastnostmi materiálů, které tvoří tabletu. Bylo navrženo množství různých metod pro hodnocení a interpretaci měření závislosti síly horního lisovacího trnu na jeho posunu. Pomocí několika různých typů zařízení je možné získat odpovídající data o energiích např. z výstředníkového, hydraulického a rotorového lisu a lisovacích simulátorů. Lisovací simulátory splňují požadavky na ideální testovací zařízení, neboť umožňují měření za dynamických podmínek tabletování a jsou vhodná i pro malá množství testovaných látek.

Obrázek č. 6: Vztah dráhy horního lisovacího trnu na lisovací síle (záznam „síla-dráha“)²³



Průběh lisování je představován celkovou plochou ABC. Plná čára na obrázku č. 6 znázorňuje originální záznam, tečkovaně jsou vyznačeny pomocné linie. Začátek představuje bod, kdy se horní lisovací trn dostane v matici do kontaktu s materiálem a tlak plynule vzrůstá, po dosažení maxima a tedy po vytvoření výlisků, tlak rychle klesá. Skutečný experimentálně zjištěný průběh lisování je odlišný a je vyjádřen křivkou ABD. Plocha ABD charakterizuje práci potřebnou na tvorbu výlisků a práci potřebnou k překonání tření stěn matrice. Tyto plochy souvisejí jak s vlastnostmi týkajícími se deformace testovaného materiálu, tak s jeho vazebnými vlastnostmi. Absolutní hodnoty ploch budou samozřejmě závislé na velikosti lisovací síly. Závislost síly horního lisovacího trnu na jeho dráze zpravidla tvoří hyperbolu a může být popsána hyperbolickou konstantou. Tato konstanta by měla být nezávislá na velikosti tlaku.

Energetický průběh lisování je znázorněn plochami E1, E2 a E3. Plocha E1 odpovídá energii, jež byla při lisování vynaložena na tření. Plocha E2 odpovídá energii akumulované v tabletě po vylisování. Plocha E3 představuje energii uvolněnou při dekompresi. Součet všech tří energií, tedy $E1 + E2 + E3$ je celkově vynaložená energie E_{max} . E1 by měla být co nejmenší a poměry $(E2 + E3) / E1$ a $E2 / E3$ by měly být co největší. Z uvedených energií E2 a E3 lze vypočítat plasticitu dle vzorce (1):²²

$$PI = 100 \cdot E2 / (E2 + E3) \quad (1)$$

Plasticita vyjadřuje poměr práce použité k tvorbě výlisků a celkové vstupní práce. Vysoká hodnota plasticity značí, že velká část vstupní energie je využita k nevratné deformaci materiálu při lisovacím procesu. Součet energií E2 + E3 lze označit jako energii lisování E_{lis} .

5. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

5.1. Použité suroviny

LubriTose™ SD (Kerry Bio-Science, USA), č. šarže: 1320014643

sprejově sušená laktosa + 4 % glycerol monostearátu

distribuce velikosti částic: 1 % > 400 μm, 8 % > 149 μm, 60 % > 74 μm

obsah vlhkosti: 0,85 %

sypná hustota: 0,68 g/ml

setřesná hustota: 0,74 g/ml

LubriTose™ AN (Kerry Bio-Science, USA), č. šarže: 1320014615

anhydrát laktosy + 4 % glycerol monostearátu

distribuce velikosti částic: 3 % > 400 μm, 47 % > 149 μm, 27 % > 74 μm

obsah vlhkosti: 0,39 %

sypná hustota: 0,72 g/ml

setřesná hustota: 0,86 g/ml

SuperTab® 11SD (DMV-Fronterra Excipients, SRN), č. šarže: 104659970

sprejově sušená laktosa

distribuce velikosti částic: 100 % < 250 μm, 47 % < 100 μm, 12 % < 45 μm

obsah vlhkosti: 5 %

sypná hustota: 0,60 g/ml

setřesná hustota: 0,71 g/ml

SuperTab® 21AN (DMV-Fronterra Excipients, SRN), č. šarže: 10472913

anhydrát laktosy

distribuce velikosti částic: 87 % ≤ 250 μm, 55 % ≤ 150 μm, 17 % ≤ 45 μm

obsah vlhkosti: 0,1 %

sypná hustota: 0,71 g/ml

setřesná hustota: 0,88 g/ml

Glycerol monostearát (ERCA, Itálie), č. šarže: 8332

specifický povrch: 0,7 m²/g

Stearan hořečnatý (Acros Organics, USA), č. šarže: A 011241701

specifický povrch: 1,6 m²/g

Lubripharm™ SSF (SPI Pharma, USA), č. šarže: 07F119

stearylfumarát sodný

specifický povrch: 1,3 m²/g

Lutrol® micro 127 (BASF, SRN), č. šarže: WO 37393

poloxamer 407

specifický povrch: 0,4 m²/g

5.2. Použité přístroje a zařízení

Analytické váhy AND HR-120

Výrobce: A&D Company, Limited, Japan

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

Digitální váhy KERN 440-33N

Výrobce: GOTTL KERN & SOHN GmbH

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

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: ZwickGmbH& 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 2009.

5.3. Postup práce

Postup práce se skládal z několika dílčích kroků. Nejprve byly připraveny tabletoviny, poté byly vylisovány tablety za současného energetického hodnocení lisovacího procesu. Nakonec byla měřena pevnost tablet v tahu a doba rozpadu tablet. Naměřené a vypočítané hodnoty byly zaznamenány do tabulek a posléze statisticky a graficky zpracovány. Hodnoty energií statisticky zpracoval počítačový program testXpert V 9.01 přímo během lisování, hodnoty pevnosti a doby rozpadu tablet byly zpracovány pomocí počítačových programů Excel a QC Expert. V případě nejednoznačného rozdílu v hodnotách byl použit nepárový t-test na hladině významnosti 0,05.

5.3.1. Příprava tabletovin

Testováno bylo celkem 18 tabletovin následujícího složení:

- LubriTose™ AN
- LubriTose™ SD
- SuperTab® 21AN se 2 % mazadla (glycerol monostearát, stearan hořečnatý, poloxamer 407, stearylfumarát sodný)
- SuperTab® 21AN se 4 % mazadla (glycerol monostearát, stearan hořečnatý, poloxamer 407, stearylfumarát sodný)
- SuperTab® 11SD se 2 % mazadla (glycerol monostearát, stearan hořečnatý, poloxamer 407, stearylfumarát sodný)
- SuperTab® 11SD se 4 % mazadla (glycerol monostearát, stearan hořečnatý, poloxamer 407, stearylfumarát sodný).

Směsi SuperTabu 11SD a 21AN s jednotlivými mazadly byly připraveny mísením v mísící krychli KB 15S o objemu 3,5 l po dobu 5 minut při rychlosti mísení 17 otáček za minutu. Hmotnost připravovaných tabletovin byla 20 g.

5.3.2. Lisování tablet a energetické hodnocení lisovacího procesu

Tablety byly lisovány na materiálovém testovacím stroji T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell. Vylisované tablety byly hladké, válcovitého tvaru a bez půlicí rýhy. Hmotnost jednotlivých tablet byla $0,5000 \text{ g} \pm 0,0010 \text{ g}$ a průměr 13 mm. Celkem bylo lisováno 16 tablet od každé lisovací síly (10 tablet pro testování pevnosti tablet v tahu a 6 tablet pro zjištění doby rozpadu). Vždy u prvních 10 tablet z každé lisovací síly, které byly zároveň testovány na pevnost v tahu, se navíc provádělo energetické hodnocení lisovacího procesu pomocí záznamu „síla-dráha“ a vyčíslení jednotlivých typů energií pomocí počítačového programu testXpert V 9,01. Jednalo se o energii E1 spotřebovanou na tření během lisovacího procesu, energii E2 akumulovanou v tabletě po vylisování, energii E3 uvolněnou během dekomprese, která je vrácena hornímu lisovacímu trnu. Z uvedených energií se vypočítala energie Emax, což je součet energií E1, E2 a E3. Dále byla hodnocena plasticita a energie lisování Elis, což je součet energie E2 a E3. Příklad protokolu energetického hodnocení je uveden na obrázku č. 7.

Samotný postup lisování byl následující: Do matrice byl zasunut dolní lisovací trn, který byl následně upevněn jisticím čepem. Poté byla do matrice kvantitativně vsypána tabletovina, lehce sklepana a shora byl volně zasunut horní lisovací trn. Takto naplněná matrice tabletovinou byla vložena mezi čelisti materiálového testovacího stroje a tlakem na horní lisovací trn byly vylisovány tablety při nastavení požadované lisovací síly. Rychlost posunu horního lisovacího trnu (rychlost lisování) byla 40 mm/min, hodnota předzatížení byla 2 N. Po oddálení čelistí lisu byla matrice vyjmuta, odjistil se čep dolního lisovacího trnu a tlakem shora na horní lisovací trn se vysunul nejdříve dolní lisovací trn a následně tableta. Nakonec byla matrice po každém lisovacím procesu důkladně očištěna.

Obrázek č. 7: Protokol energetického hodnocení lisovacího procesu

Zwick / Roell

Protokol

29.03.2012

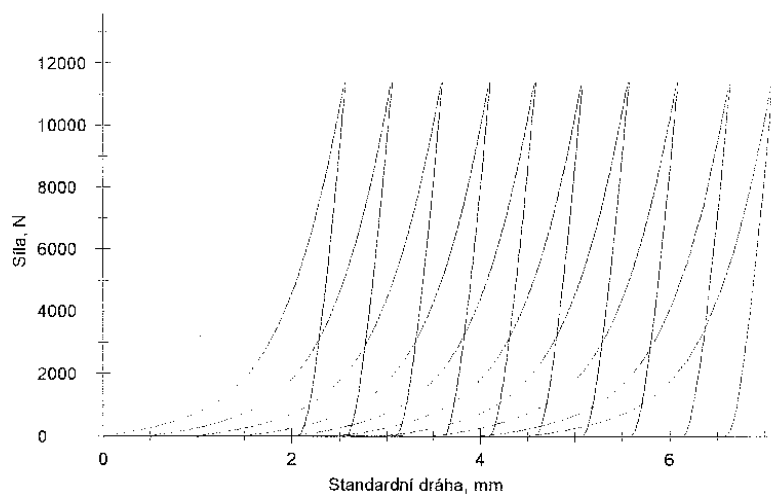
Zk. parametry:

Zákazník :
 Zkouše(a) :
 Materiál : S11+4stear.hor.
 Zkušební systém: Řízení Výrobní číslo: 156573
 Příčnik Výrobní číslo: 156573
 Síla Výrobní číslo: 156574 50 kN

Výsledky:

Nr	Fmax. N	Lmax. mm	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E _{max} Nm	E _{lis} Nm	PI %
1	11402,99	2,57	7,801	4,595	2,246	14,64	6,84	67,17
2	11379,96	2,56	7,848	4,509	2,233	14,59	6,74	66,88
3	11386,97	2,60	7,958	4,593	2,242	14,79	6,84	67,20
4	11388,07	2,61	8,031	4,553	2,251	14,83	6,80	66,92
5	11397,09	2,59	7,933	4,556	2,250	14,74	6,81	66,94
6	11348,29	2,58	7,836	4,584	2,220	14,64	6,80	67,38
7	11396,17	2,57	7,862	4,544	2,246	14,65	6,79	66,92
8	11397,53	2,59	7,924	4,561	2,253	14,74	6,81	66,94
9	11331,16	2,64	8,064	4,594	2,277	14,95	6,87	66,86
10	11388,53	2,60	7,971	4,579	2,245	14,80	6,82	67,11

Grafické záznamy zkoušek:



Statistika:

Série n = 10	Fmax. N	Lmax. mm	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E _{max} Nm	E _{lis} Nm	PI %
\bar{x}	11381,68	2,59	7,925	4,567	2,246	14,74	6,81	67,03
s	23,42	0,02	0,090	0,028	0,014	0,11	0,03	0,17
v	0,21	0,86	1,14	0,60	0,65	0,75	0,50	0,26

strana 1/1

5.3.3. Měření destrukční síly, výpočet pevnosti tablet v tahu²⁴

Destrukční síla byla měřena vždy u 10 tablet od každé lisovací síly. Vyhodnocení proběhla nejdříve za 24 hodin po vylisování. Měření se provádělo na Schleunigerově přístroji pro měření pevnosti a rozměrů tablet.

Nejprve se tableta vložila mezi čelisti přístroje axiálně a přístroj změřil výšku tablety, poté byla tableta vložena radiálně a byl změřen její průměr. Nakonec byla tableta rozdrcena čelistmi přístroje a vyhodnocena síla v Newtonech, potřebná k rozdrčení tablety. Ze získaných hodnot byla vypočítána pevnost tablet v tahu podle následujícího vzorce (2):²⁴

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

P... pevnost tablety v tahu [MPa]

F... destrukční síla [N]

d... průměr tablety [mm]

h... výška tablety [mm]

5.3.4. Měření doby rozpadu tablet²⁵

Doba rozpadu byla měřena u 6 zbývajících tablet od každé lisovací síly a to nejdříve 24 hodin po vylisování. Měření bylo prováděno na přístroji pro stanovení doby rozpadu tablet Erweka ZT 301 a dle požadavků ČL 2009, Doplnku 2012.

Nejprve byla připravena lázeň z čištěné vody vytemperované na 37 ± 1 °C. Po dosažení požadované teploty vody se tablety současně vložily do trubiček košíčku a po spuštění svislého pohybu košíčku se začal měřit čas. V okamžiku, kdy na síťce dolní části trubice nebyl žádný zbytek tablety, byl zaznamenán čas. Po rozpadu poslední tablety byl experiment ukončen a pro další měření byla vyměněna voda v lázni a vytemperována na požadovanou teplotu.

6. TABULKY A GRAFY

6.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům

h	výška tablet
F	destrukční síla
P	pevnost tablet v tahu
\bar{P}	průměrná hodnota pevnosti tablet v tahu
s	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr pevnosti
IS	interval spolehlivosti pro průměr pevnosti
LS	lisovací síla
\bar{R}	průměrná hodnota doby rozpadu
s_R	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr doby rozpadu
IS_R	interval spolehlivosti pro průměr doby rozpadu
E1	energie spotřebovaná na tření při kompresi
E2	energie akumulovaná v tabletě po vylisování
E3	energie uvolněná při dekompresi (elastická)
E_{max}	součet energií E1+E2+E3 (energie maximální)
Pl	plasticita
\bar{E}_{E1}	průměrná hodnota energie spotřebované na tření E1
s_{E1}	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr energie spotřebované na tření E1
\bar{E}_{E2}	průměrná hodnota energie akumulované v tabletě po vylisování E2

s_{E2}	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr energie akumulované v tabletě po vylisování E2
$\bar{\varnothing}_{E3}$	průměrná hodnota energie uvolněné při dekompresi E3
s_{E3}	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr energie uvolněné při dekompresi E3
$\bar{\varnothing}_{E_{max}}$	průměrná hodnota energie maximální (součet E1+E2+E3)
$s_{E_{max}}$	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr energie maximální (součet E1+E2+E3)
$\bar{\varnothing}_{Pl}$	průměrná hodnota plasticity
s_{Pl}	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr plasticity
L SD	LubriTose™ SD
L AN	LubriTose™ AN
S 11	SuperTab® 11SD
S 21	Supertab® 21AN
Mgst.	stearan hořčnatý
gl.m.	glycerol monostearát
P407	poloxamer 407
Nast.	stearyl fumarát sodný

6.2. Tabulky

6.2.1. Pevnost tablet v tahu

Tabulka č. 4: Pevnost tablet v tahu - L SD, LS 9 kN

h[mm]	F[N]	P[MPa]	
3,15	40	0,6219	
3,14	39	0,6082	
3,13	40	0,6258	$\bar{\sigma}_p = 0,6271$
3,15	41	0,6374	$s = 0,0206$
3,15	43	0,6685	$IS = 0,0147$
3,15	39	0,6063	
3,15	42	0,6529	
3,15	39	0,6063	
3,13	40	0,6258	
3,17	40	0,6179	

Tabulka č. 5: Pevnost tablet v tahu - L SD, LS 11 kN

h[mm]	F[N]	P[MPa]	
3,08	54	0,8586	
3,08	51	0,8109	
3,10	53	0,8372	$\bar{\sigma}_p = 0,8305$
3,09	53	0,8400	$s = 0,0278$
3,08	53	0,8427	$IS = 0,0199$
3,08	48	0,7632	
3,08	53	0,8427	
3,08	52	0,8268	
3,09	52	0,8241	
3,08	54	0,8586	

Tabulka č. 6: Pevnost tablet v tahu - L SD, LS 13 kN

h[mm]	F[N]	P[MPa]	
3,04	63	1,0149	$\bar{\sigma}_p = 1,0239$ $s = 0,0335$ $IS = 0,0239$
3,04	64	1,0310	
3,07	65	1,0368	
3,02	64	1,0378	
3,02	64	1,0378	
3,02	65	1,0540	
3,07	62	0,9890	
3,01	59	0,9599	
3,05	67	1,0758	
3,03	62	1,0020	

Tabulka č. 7: Pevnost tablet v tahu - L AN, LS 9 kN

h[mm]	F[N]	P[MPa]	
3,17	45	0,6952	$\bar{\sigma}_p = 0,7214$ $s = 0,0295$ $IS = 0,0211$
3,11	46	0,7243	
3,13	43	0,6728	
3,10	49	0,7741	
3,11	46	0,7243	
3,12	48	0,7534	
3,11	46	0,7243	
3,09	44	0,6973	
3,12	47	0,7377	
3,10	45	0,7109	

Tabulka č. 8: Pevnost tablet v tahu - L AN, LS 11 kN

h[mm]	F[N]	P[MPa]	
3,09	60	0,9509	$\bar{\sigma}_p = 0,9262$ $s = 0,0341$ $IS = 0,0244$
3,04	58	0,9343	
3,06	53	0,8482	
3,05	57	0,9152	
3,04	59	0,9504	
3,05	57	0,9152	
3,07	59	0,9411	
3,04	59	0,9504	
3,06	60	0,9602	
3,06	56	0,8962	

Tabulka č. 9: Pevnost tablet v tahu - L AN, LS 13 kN

h[mm]	F[N]	P[MPa]	
2,98	72	1,1832	$\bar{\sigma}_p = 1,1464$ $s = 0,0391$ $IS = 0,0280$
3,02	68	1,1027	
3,03	72	1,1637	
3,04	73	1,1759	
3,01	74	1,2039	
3,01	72	1,1714	
3,05	70	1,1239	
3,01	69	1,1226	
3,02	70	1,1351	
3,08	68	1,0812	

Tabulka č. 10: Pevnost tablet v tahu - S 21 + 2 % gl.m., LS 11 kN

h[mm]	F[N]	P[MPa]	
3,03	51	0,8243	
3,02	53	0,8594	
3,03	49	0,7919	$\varnothing_p = 0,8193$
3,02	39	0,6324	$s = 0,0740$
3,08	53	0,8427	
3,02	54	0,8756	$IS = 0,0530$
3,02	53	0,8594	
3,03	55	0,8889	
3,01	48	0,7809	
3,04	52	0,8377	

Tabulka č. 11: Pevnost tablet v tahu - S 21 + 4 % gl.m., LS 11 kN

h[mm]	F[N]	P[MPa]	
3,07	58	0,9252	
3,04	58	0,9343	
3,03	57	0,9212	$\varnothing_p = 0,9086$
3,04	56	0,9021	$s = 0,0446$
3,06	62	0,9922	
3,04	58	0,9343	$IS = 0,0319$
3,06	53	0,8482	
3,04	52	0,8377	
3,04	56	0,9021	
3,03	55	0,8889	

Tabulka č. 12: Pevnost tablet v tahu - S 21 + 2 % Mgst., LS 11 kN

h[mm]	F[N]	P[MPa]	
2,94	44	0,7329	
2,96	46	0,7610	
2,99	44	0,7206	$\bar{\sigma}_p = 0,7817$
2,97	47	0,7750	$s = 0,0393$
2,96	47	0,7776	$IS = 0,0280$
2,98	50	0,8217	
2,97	49	0,8079	
2,97	51	0,8409	
2,95	46	0,7636	
2,94	49	0,8162	

Tabulka č. 13: Pevnost tablet v tahu - S 21 + 4 % Mgst., LS 11 kN

h[mm]	F[N]	P[MPa]	
2,94	44	0,7329	
3,02	46	0,7459	
2,92	46	0,7715	$\bar{\sigma}_p = 0,7628$
2,92	45	0,7547	$s = 0,0202$
2,92	46	0,7715	$IS = 0,0144$
2,92	45	0,7547	
2,91	47	0,7909	
2,91	47	0,7909	
2,91	46	0,7741	
2,91	44	0,7405	

Tabulka č. 14: Pevnost tablet v tahu - S 21 + 2 % Nast., LS 11 kN

h[mm]	F[N]	P[MPa]	
2,99	42	0,6879	$\bar{\sigma}_p = 0,7346$ $s = 0,0451$ $IS = 0,0323$
2,96	45	0,7445	
2,95	42	0,6972	
2,94	41	0,6829	
2,97	48	0,7914	
2,97	46	0,7585	
2,97	45	0,7420	
2,94	47	0,7829	
2,97	41	0,6760	
2,94	47	0,7829	

Tabulka č. 15: Pevnost tablet v tahu - S 21 + 4 % Nast., LS 11 kN

h[mm]	F[N]	P[MPa]	
2,97	44	0,7255	$\bar{\sigma}_p = 0,7263$ $s = 0,0232$ $IS = 0,0166$
2,94	44	0,7329	
2,91	43	0,7236	
2,92	45	0,7547	
2,94	42	0,6996	
2,95	44	0,7304	
2,94	42	0,6996	
2,92	46	0,7715	
2,92	43	0,7211	
2,92	42	0,7044	

Tabulka č. 16: Pevnost tablet v tahu - S 21 + 2 % P407, LS 11 kN

h[mm]	F[N]	P[MPa]	
2,99	59	0,9663	
2,96	63	1,0423	
3,00	62	1,0121	
2,96	60	0,9927	$\phi_p = 0,9976$
2,95	63	1,0458	$s = 0,0383$
2,96	57	0,9430	$IS = 0,0274$
2,96	57	0,9430	
2,94	60	0,9994	
2,97	63	1,0388	
2,96	60	0,9927	

Tabulka č. 17: Pevnost tablet v tahu - S 21 + 4 % P407, LS 11 kN

h[mm]	F[N]	P[MPa]	
2,93	64	1,0697	
2,99	64	1,0482	
2,94	67	1,1160	$\phi_p = 1,0972$
2,95	71	1,1786	$s = 0,0563$
2,97	73	1,2037	$IS = 0,0403$
2,97	67	1,1047	
3,02	63	1,0216	
2,97	65	1,0718	
2,95	65	1,0790	
2,95	65	1,0790	

Tabulka č. 18: Pevnost tablet v tahu - S 11 + 2 % gl.m., LS 11 kN

h[mm]	F[N]	P[MPa]	
3,04	36	0,5799	$\bar{\sigma}_p = 0,6271$ $s = 0,0517$ $IS = 0,0370$
3,02	40	0,6486	
3,05	43	0,6904	
3,02	41	0,6648	
3,04	41	0,6605	
3,02	38	0,6162	
3,04	42	0,6766	
3,05	36	0,5780	
3,06	33	0,5281	
3,04	39	0,6282	

Tabulka č. 19: Pevnost tablet v tahu - S 11 + 4 % gl.m., LS 11 kN

h[mm]	F[N]	P[MPa]	
3,02	40	0,6486	$\bar{\sigma}_p = 0,6441$ $s = 0,0264$ $IS = 0,0189$
3,07	39	0,6221	
3,05	40	0,6422	
3,05	41	0,6583	
3,08	39	0,6201	
3,10	38	0,6003	
3,07	41	0,6540	
3,06	41	0,6561	
3,09	44	0,6973	
3,05	40	0,6422	

Tabulka č. 20: Pevnost tablet v tahu - S 11 + 2 % Mgst., LS 11 kN

h[mm]	F[N]	P[MPa]	
2,99	37	0,6060	$\bar{\sigma}_p = 0,6093$ $s = 0,0192$ $IS = 0,0137$
2,98	37	0,6080	
3,00	35	0,5713	
2,98	37	0,6080	
2,98	37	0,6080	
2,97	39	0,6431	
2,97	36	0,5936	
2,98	38	0,6245	
2,98	38	0,6245	
2,99	37	0,6060	

Tabulka č. 21: Pevnost tablet v tahu - S 11 + 4 % Mgst., LS 11 kN

h[mm]	F[N]	P[MPa]	
2,97	36	0,5936	$\bar{\sigma}_p = 0,5764$ $s = 0,0240$ $IS = 0,0172$
2,98	34	0,5587	
2,97	36	0,5936	
2,98	32	0,5259	
2,97	35	0,5771	
2,98	35	0,5752	
2,97	37	0,6101	
2,97	35	0,5771	
2,98	34	0,5587	
2,97	36	0,5936	

Tabulka č. 22: Pevnost tablet v tahu - S 11 + 2 % Nast., LS 11 kN

h[mm]	F[N]	P[MPa]	
2,99	35	0,5732	
3,00	35	0,5713	
3,01	35	0,5694	$\bar{\sigma}_p = 0,5596$
3,00	35	0,5713	$s = 0,0184$
3,00	35	0,5713	$IS = 0,0131$
2,98	35	0,5752	
3,01	32	0,5206	
2,98	33	0,5423	
2,98	33	0,5423	
2,98	34	0,5587	

Tabulka č. 23: Pevnost tablet v tahu - S 11 + 4 % Nast., LS 11 kN

h[mm]	F[N]	P[MPa]	
2,95	37	0,6142	
2,97	38	0,6266	
2,97	35	0,5771	$\bar{\sigma}_p = 0,6406$
2,97	39	0,6431	$s = 0,0324$
2,97	39	0,6431	$IS = 0,0232$
2,97	41	0,6760	
2,96	42	0,6949	
2,99	40	0,6551	
2,95	38	0,6308	
2,96	39	0,6452	

Tabulka č. 24: Pevnost tablet v tahu - S 11 + 2 % P407, LS 11 kN

h[mm]	F[N]	P[MPa]	
3,00	42	0,6856	
3,02	45	0,7297	
2,97	45	0,7420	$\phi_p = 0,7367$
3,01	45	0,7321	
2,99	48	0,7862	$s = 0,0326$
2,99	47	0,7698	$IS = 0,0234$
3,00	45	0,7346	
3,00	47	0,7672	
3,01	45	0,7321	
2,99	42	0,6879	

Tabulka č. 25: Pevnost tablet v tahu - S 11 + 4 % P407, LS 11 kN

h[mm]	F[N]	P[MPa]	
2,98	47	0,7724	
2,98	53	0,8710	
3,01	53	0,8623	$\phi_p = 0,8419$
2,98	51	0,8381	
2,96	50	0,8272	$s = 0,0295$
2,97	52	0,8574	$IS = 0,0212$
3,00	52	0,8488	
2,97	53	0,8739	
2,96	50	0,8272	
2,97	51	0,8409	

6.2.2. Doba rozpadu tablet

Tabulka č. 26: Doba rozpadu tablet - L SD a L AN bez mazadel

LubriTose	LS [kN]	Doba rozpadu [min.]						ϕ_R	s_R	IS_R
SD	9	9,58	10,00	10,60	10,12	10,50	10,77	10,2617	0,4434	0,4653
	11	9,82	10,07	10,77	10,82	10,82	11,12	10,5700	0,5059	0,5307
	13	13,17	12,47	12,60	13,50	12,18	12,20	12,6867	0,5372	0,5638
AN	9	17,00	17,17	18,22	18,45	17,53	17,50	17,6450	0,5752	0,6037
	11	18,83	18,67	19,08	18,87	19,57	19,55	19,0950	0,3832	0,4022
	13	19,83	20,23	19,53	20,58	19,08	20,55	19,9667	0,5969	0,6264

Tabulka č. 27: Doba rozpadu tablet - S 21 s mazadly, LS 11 kN

Mazadla	Doba rozpadu [min.]						ϕ_R	s_R	IS_R
2%gl.m.	3,92	3,77	3,17	3,83	3,33	3,37	3,5650	0,3123	0,3277
4%gl.m.	4,42	4,67	4,50	5,33	4,73	4,78	4,7383	0,3208	0,3367
2%Mgst.	6,70	6,67	7,00	7,02	7,60	7,02	7,0017	0,3346	0,3511
4%Mgst.	18,92	19,92	18,83	19,52	19,83	19,97	19,4983	0,5083	0,5335
2%Nast.	5,37	5,92	5,98	5,67	5,32	5,50	5,6267	0,2788	0,2926
4%Nast.	8,13	7,50	8,42	8,68	8,15	8,65	8,2550	0,4383	0,4599
2%P407	6,22	6,25	6,28	6,37	6,68	6,20	6,3333	0,1799	0,1889
4%P407	7,01	7,03	7,02	6,58	6,70	6,90	6,8733	0,1905	0,2000

Tabulka č. 28: Doba rozpadu tablet - S 11 s mazadly, LS 11 kN

Mazadla	Doba rozpadu [min.]						\emptyset_R	S_R	IS_R
2%gl.m.	0,40	0,38	0,40	0,40	0,40	0,40	0,3967	0,0082	0,0085
4%gl.m.	0,50	0,55	0,65	0,53	0,53	0,53	0,5483	0,0523	0,0549
2%Mgst.	25,73	24,98	24,67	24,80	24,07	24,10	24,7250	0,6169	0,6475
4%Mgst.	49,00	51,20	50,33	50,28	52,58	51,33	50,7867	1,2116	1,2714
2%Nast.	0,83	0,86	0,86	0,86	0,93	0,93	0,8783	0,0417	0,0438
4%Nast.	4,53	4,63	4,67	4,43	4,55	4,97	4,6300	0,1863	0,1955
2%P407	0,92	0,88	0,97	0,87	0,89	0,90	0,9050	0,0362	0,0379
4%P407	4,80	4,42	4,85	4,47	4,85	5,12	4,7517	0,2633	0,2763

6.2.3. Energetické hodnocení lisovacího procesu

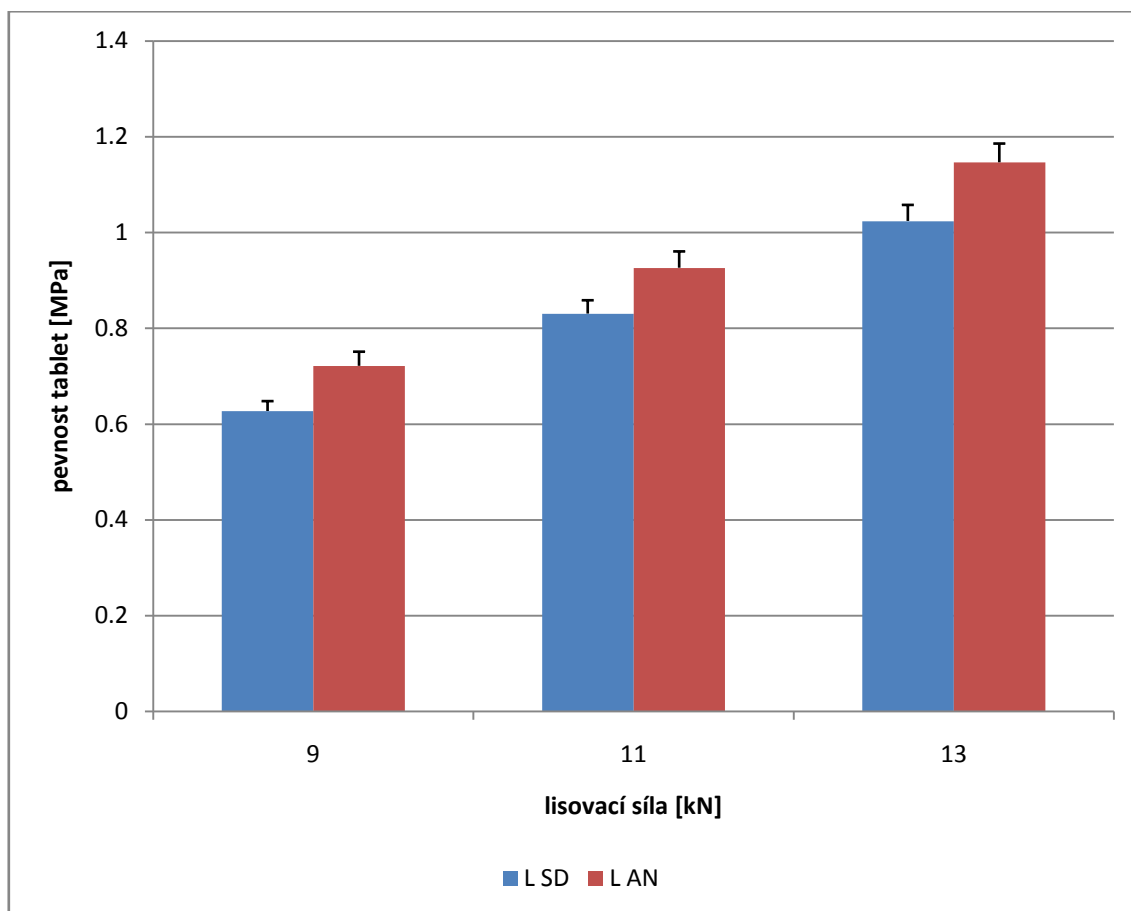
Tabulka č. 29: Energetické hodnocení lisovacího procesu

TABLETOVINA	LS(kN)	E1 (J)		E2 (J)		E3 (J)		E _{max} (J)		PI (%)	
		ϕ_{E1}	s_{E1}	ϕ_{E2}	s_{E2}	ϕ_{E3}	s_{E3}	$\phi_{E_{max}}$	$s_{E_{max}}$	ϕ_{PI}	s_{PI}
L SD	9	6,735	0,310	4,881	0,021	1,563	0,008	13,18	0,31	75,75	0,08
L SD	11	8,690	0,159	5,742	0,034	2,218	0,014	16,65	0,16	72,14	0,12
L SD	13	11,501	0,281	6,512	0,076	3,011	0,018	21,02	0,25	68,38	0,29
L AN	9	5,302	0,304	3,330	0,022	1,555	0,017	10,19	0,32	68,16	0,24
L AN	11	6,839	0,229	4,041	0,046	2,222	0,024	13,10	0,26	64,52	0,14
L AN	13	9,014	0,202	4,787	0,039	2,964	0,009	16,76	0,22	61,76	0,19
S 21 + 2%Mgst.	11	5,711	0,158	3,599	0,058	2,196	0,012	11,51	0,16	62,10	0,41
S 21 + 4%Mgst.	11	5,887	0,253	3,406	0,051	2,207	0,010	11,50	0,28	60,68	0,37
S 21 + 2%gl.m.	11	6,294	0,309	3,783	0,062	2,195	0,018	12,27	0,31	63,28	0,26
S 21 + 4%gl.m.	11	6,762	0,295	3,727	0,031	2,207	0,016	12,70	0,30	62,81	0,26
S 21 + 2%P407	11	6,226	0,155	3,763	0,040	2,212	0,008	12,20	0,16	62,97	0,21
S 21 + 4%P407	11	6,292	0,177	3,752	0,048	2,227	0,029	12,27	0,18	62,75	0,19
S 21 + 2%Nast.	11	5,603	0,193	3,633	0,055	2,186	0,011	11,42	0,23	62,43	0,33
S 21 + 4%Nast.	11	5,886	0,215	3,405	0,042	2,207	0,013	11,50	0,21	60,68	0,29
S 11 + 2%Mgst.	11	7,991	0,109	4,707	0,073	2,237	0,017	14,94	0,18	67,78	0,29
S 11 + 4%Mgst.	11	7,925	0,090	4,567	0,028	2,246	0,014	14,74	0,11	67,03	0,17
S 11 + 2%gl.m.	11	9,506	0,175	4,848	0,085	2,213	0,027	16,57	0,18	68,66	0,34
S 11 + 4%gl.m.	11	8,640	0,144	4,731	0,038	2,219	0,013	15,59	0,15	68,07	0,22
S 11 + 2%P407	11	8,546	0,334	4,954	0,057	2,256	0,026	15,76	0,34	68,71	0,25
S 11 + 4%P407	11	8,284	0,231	4,842	0,065	2,273	0,026	15,40	0,22	68,05	0,30
S 11 + 2%Nast.	11	7,712	0,183	4,715	0,021	2,271	0,021	14,70	0,20	67,49	0,16
S 11 + 4%Nast.	11	7,705	0,188	4,499	0,037	2,288	0,030	14,49	0,20	66,29	0,16

6.3. Grafy

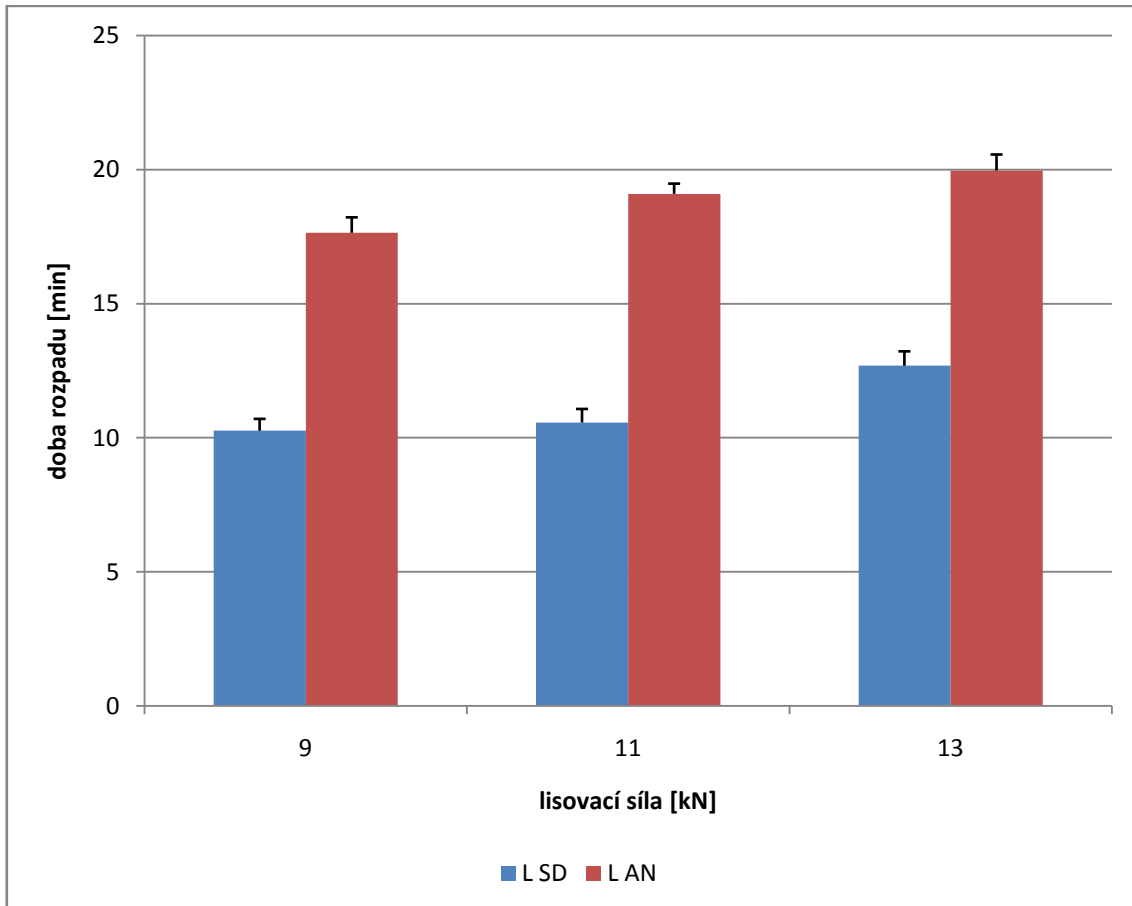
Graf č. 1: Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle

Srovnání LubriTos



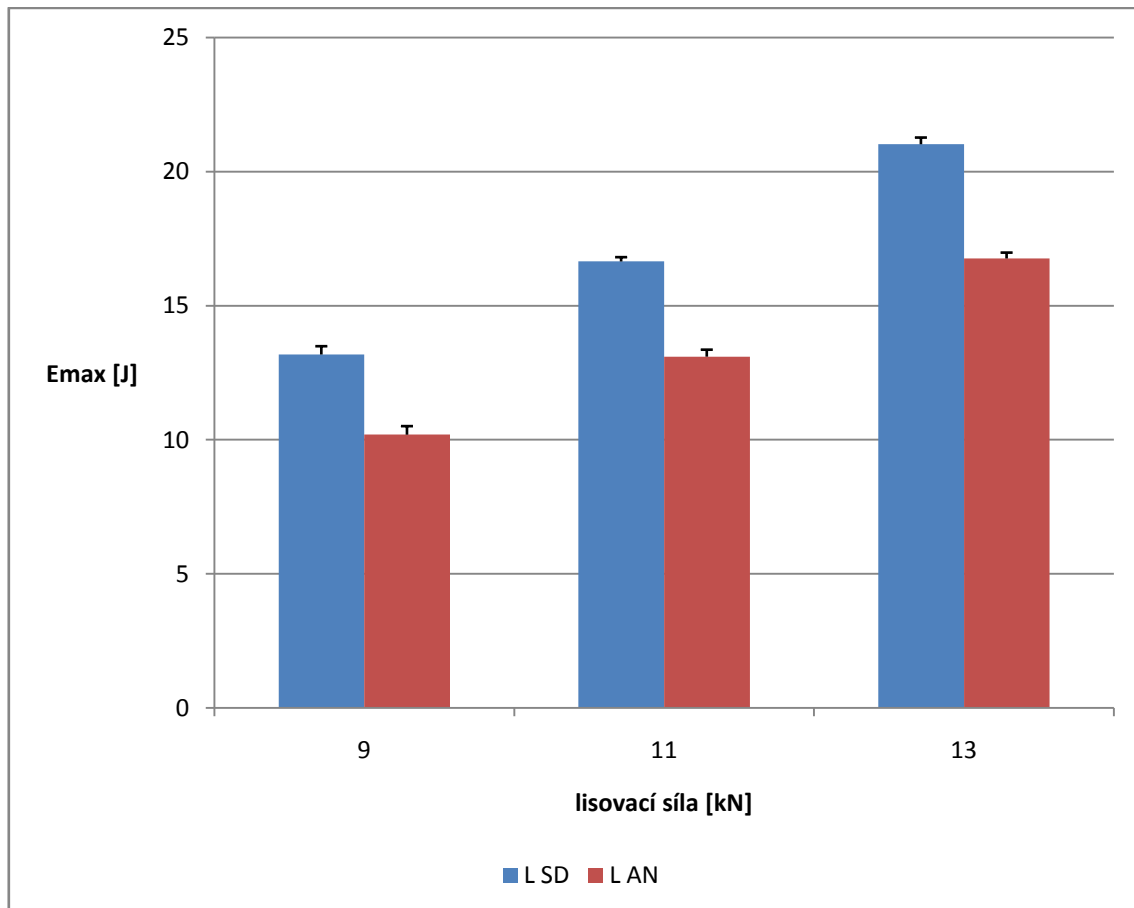
Graf č. 2: Závislost doby rozpadu tablet na lisovací síle

Srovnání LubriTos



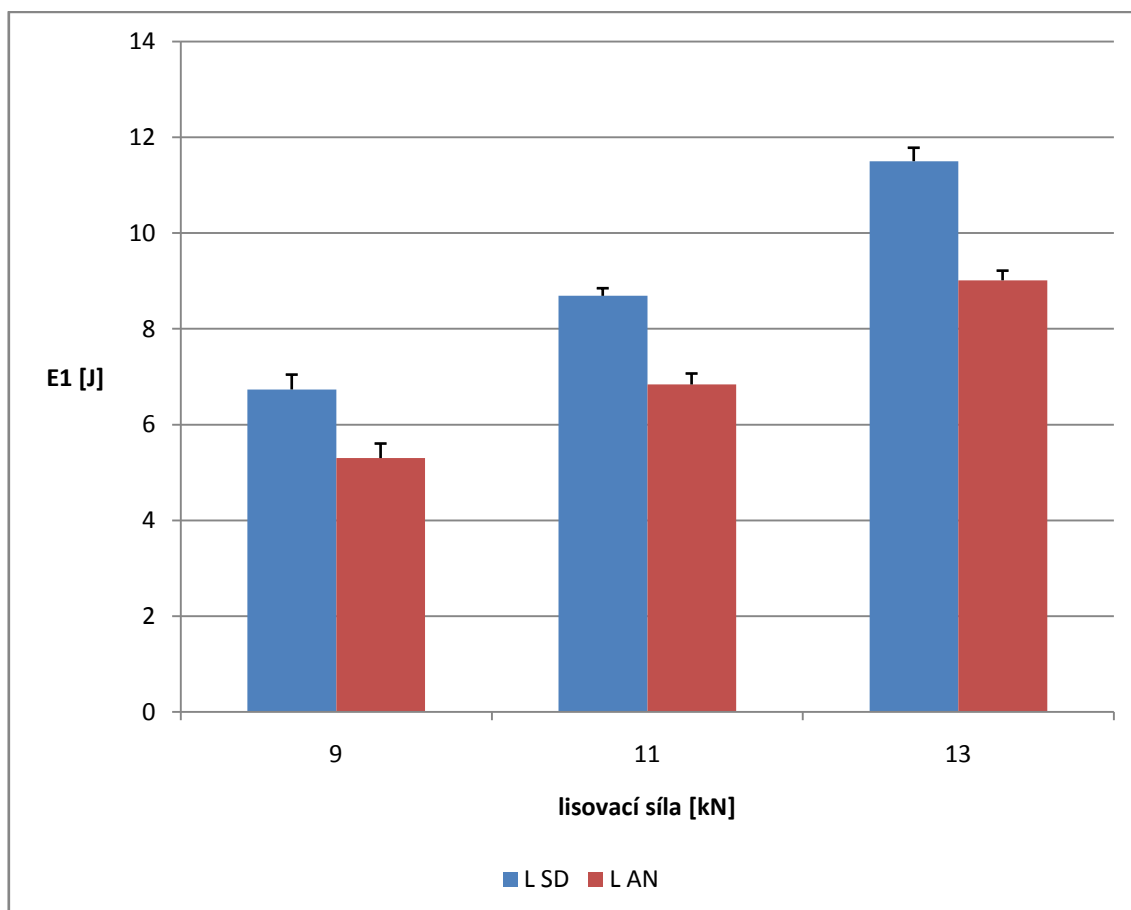
Graf č. 3: Závislost E_{max} na lisovací síle

Srovnání LubriTos



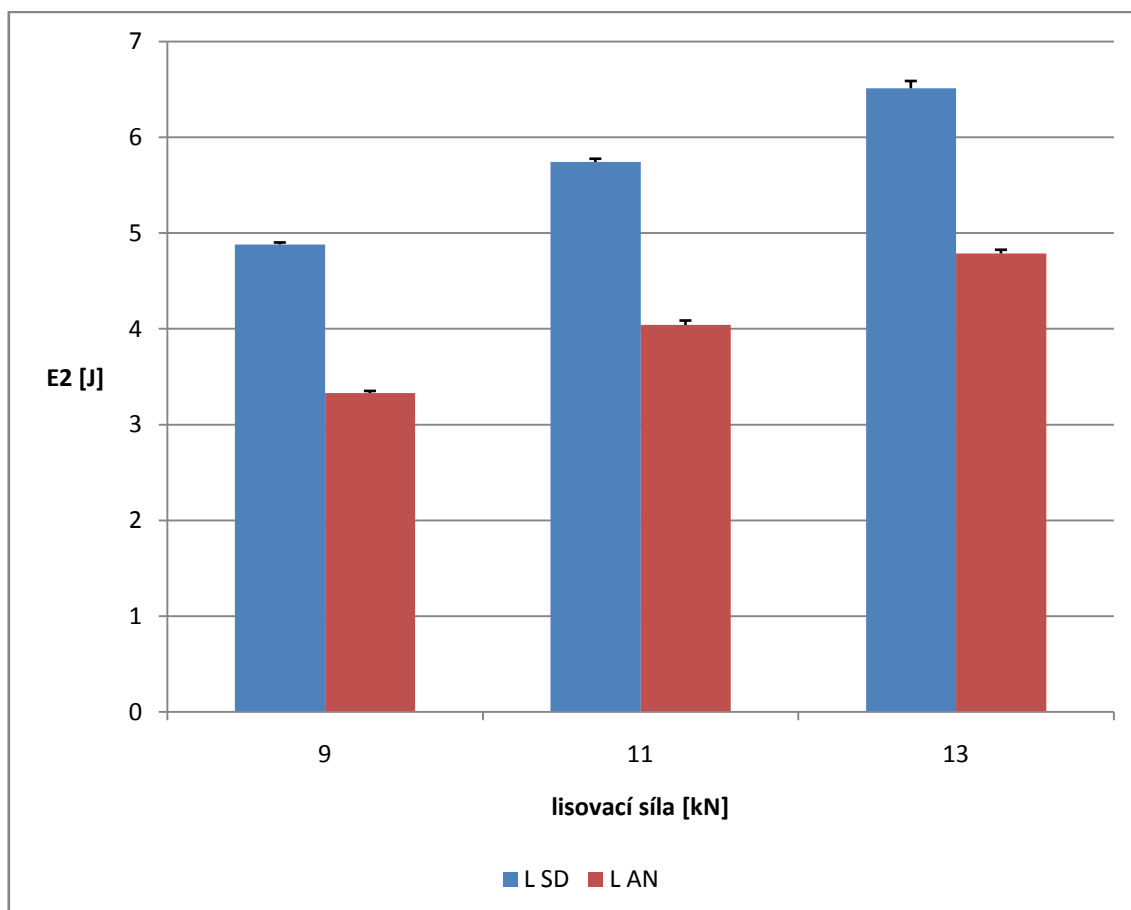
Graf č. 4: Závislost E1 na lisovací síle

Srovnání LubriTos



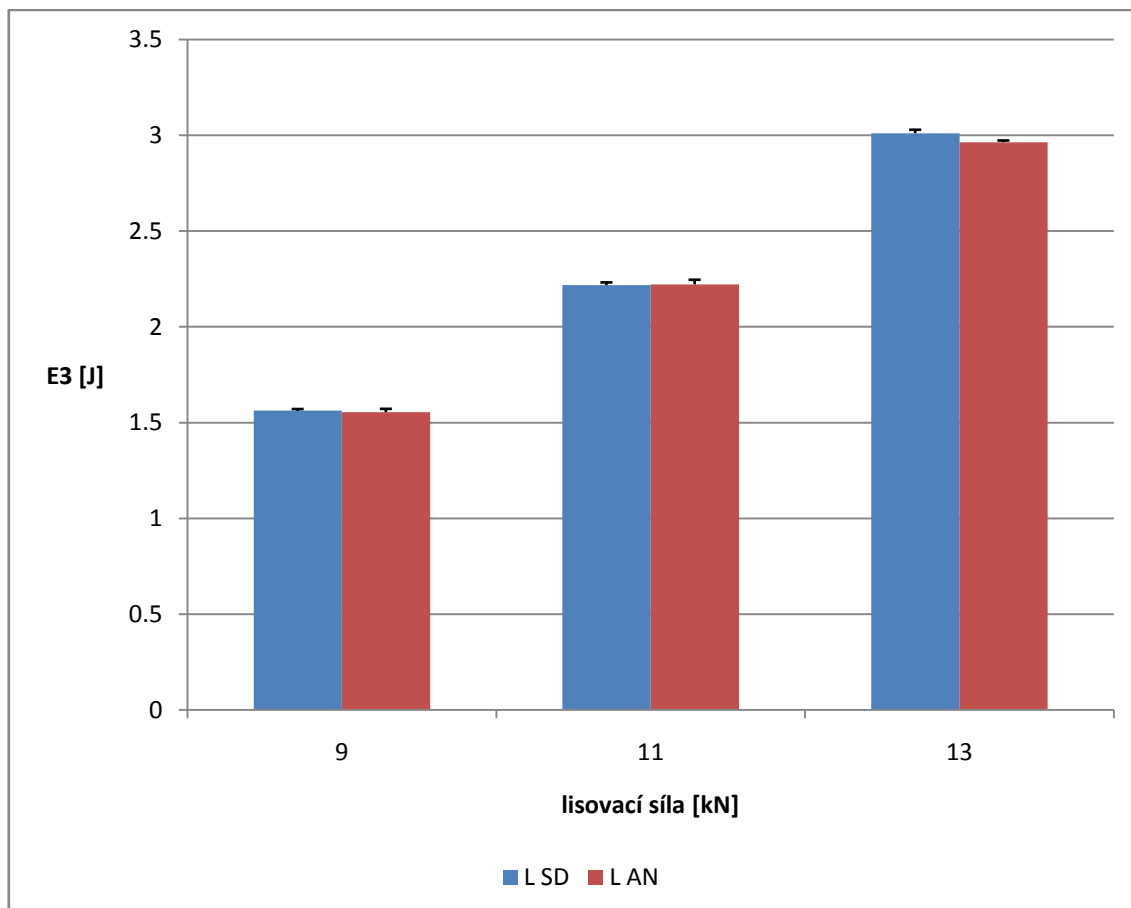
Graf č. 5: Závislost E2 na lisovací síle

Srovnání LubriTos



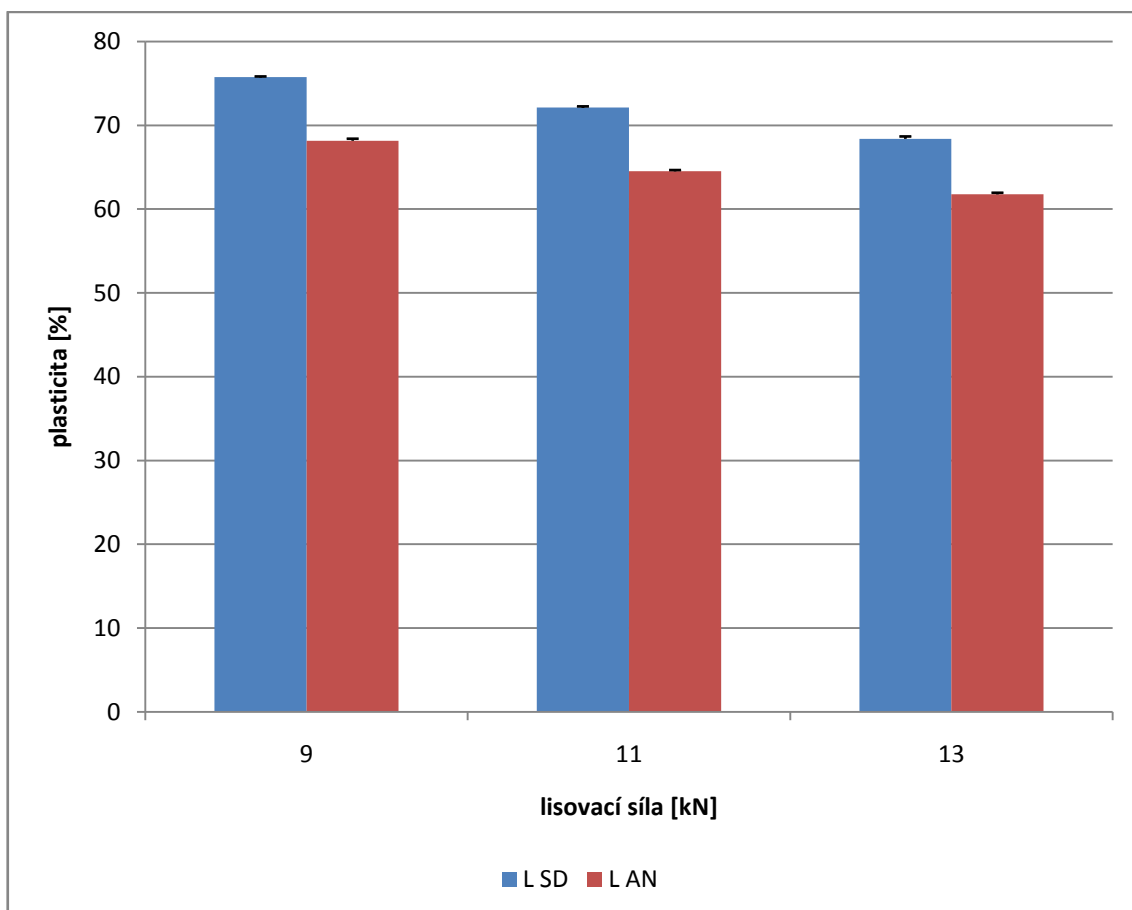
Graf č. 6: Závislost E3 na lisovací síle

Srovnání LubriTos



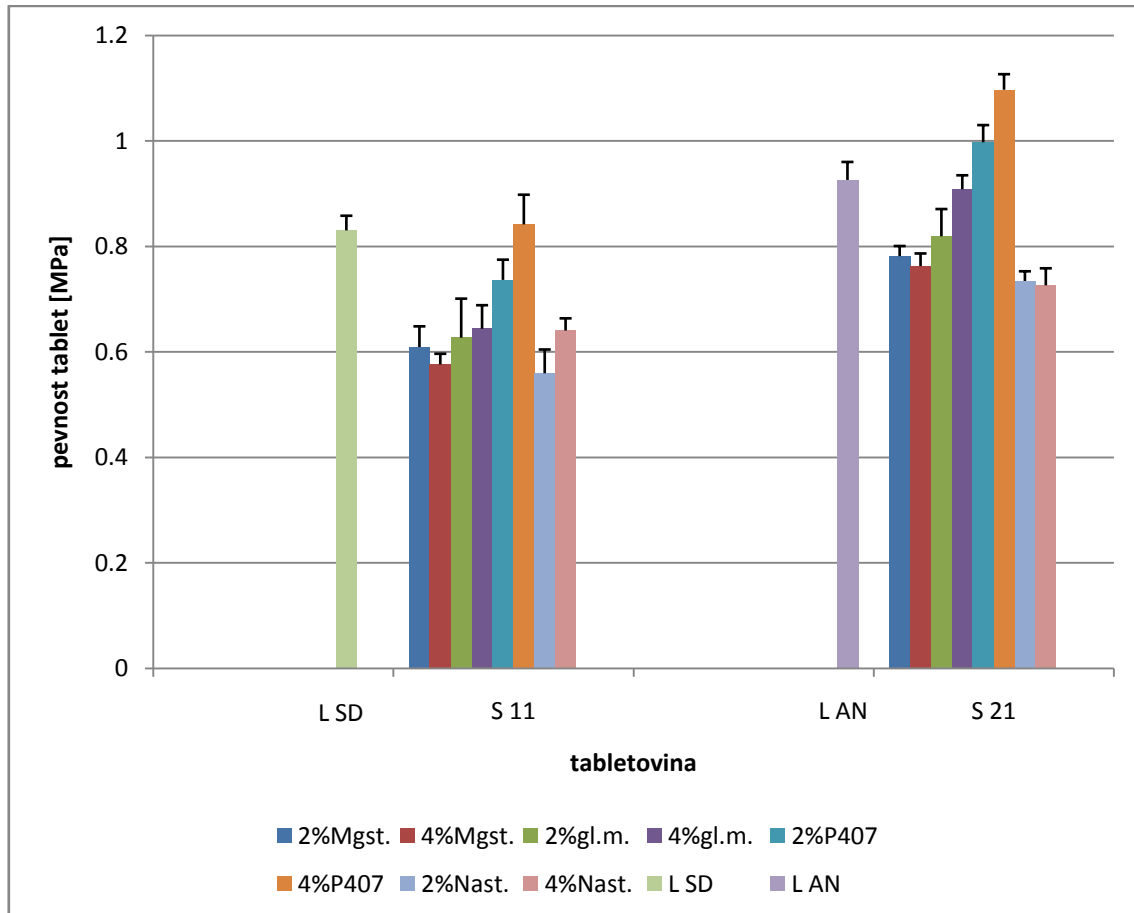
Graf č. 7: Závislost plasticity na lisovací síle

Srovnání LubriTos



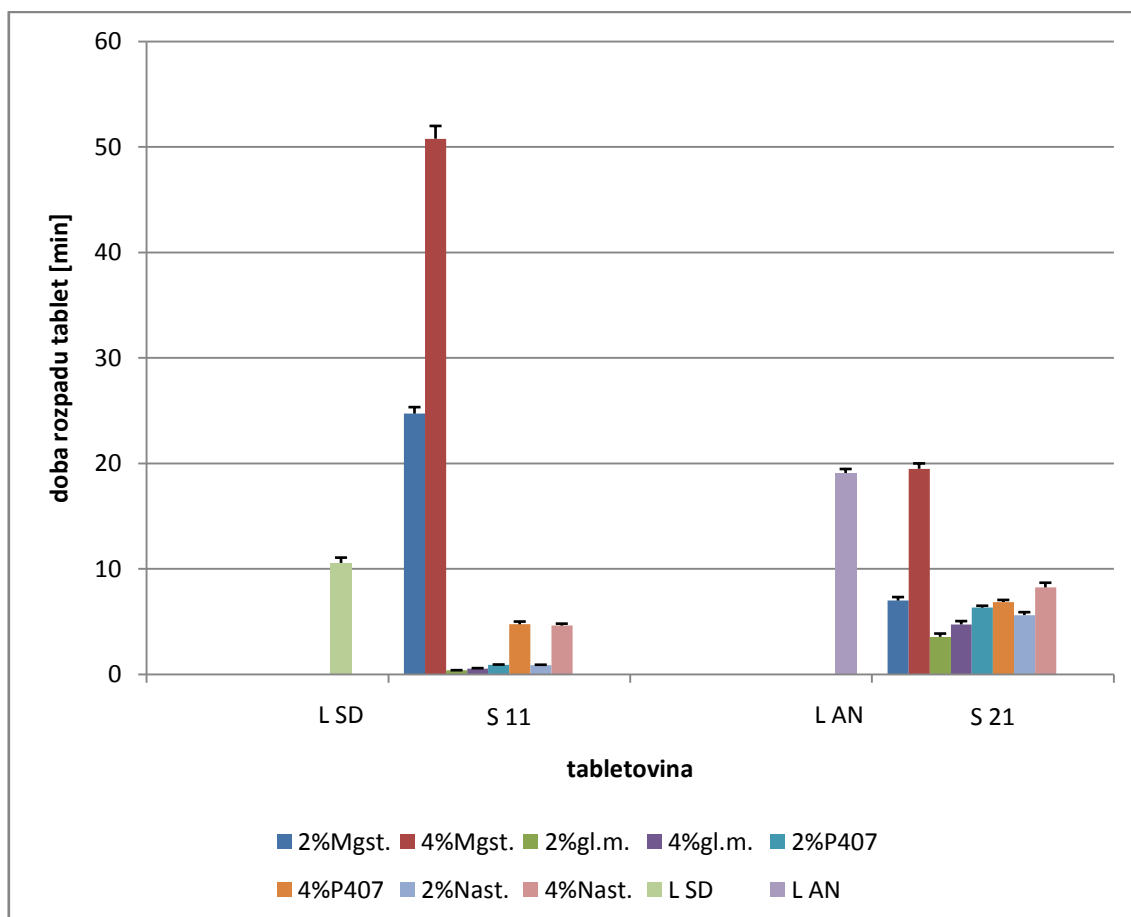
Graf č. 8: Pevnost tablet v tahu při lisovací síle 11 kN

LubriTosy + fyzikální směsi laktos s mazadly



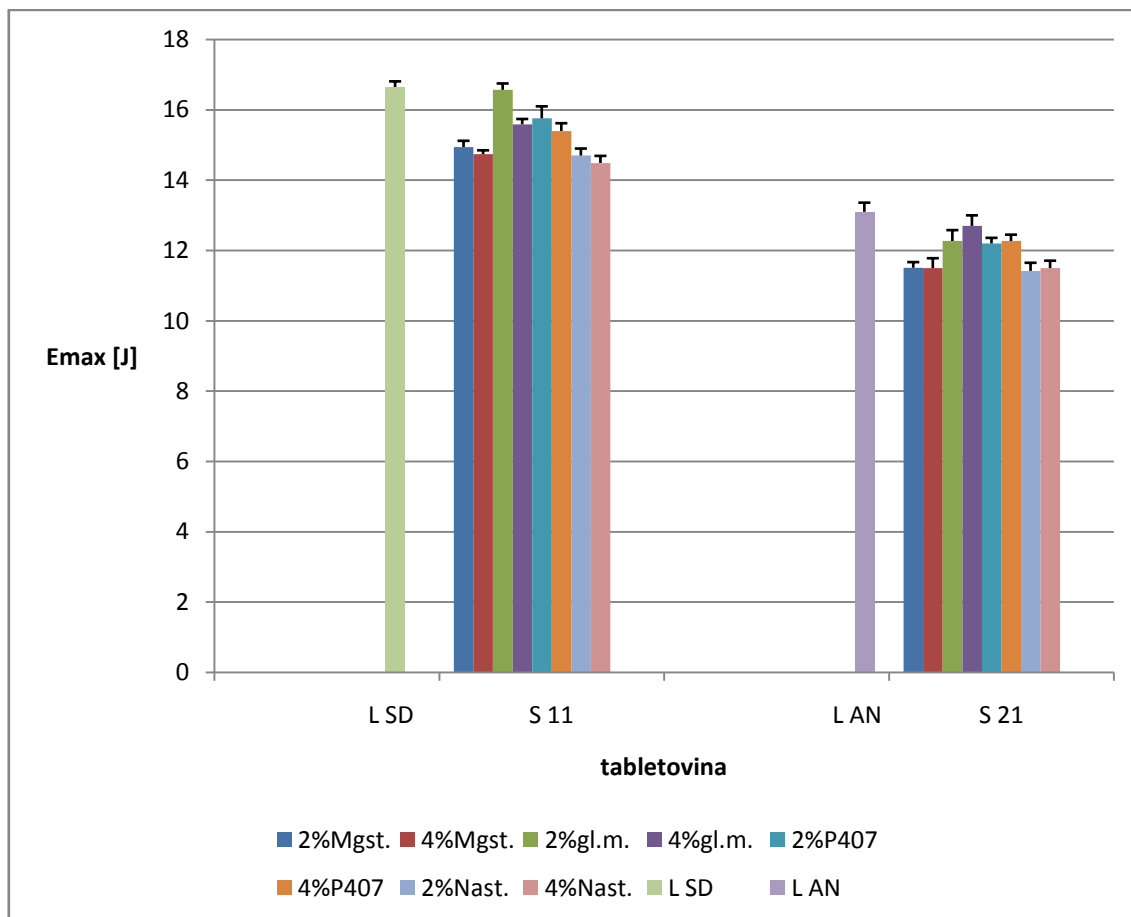
Graf č. 9: Doba rozpadu tablet při lisovací síle 11kN

LubriTosy + fyzikální směsi laktos s mazadly



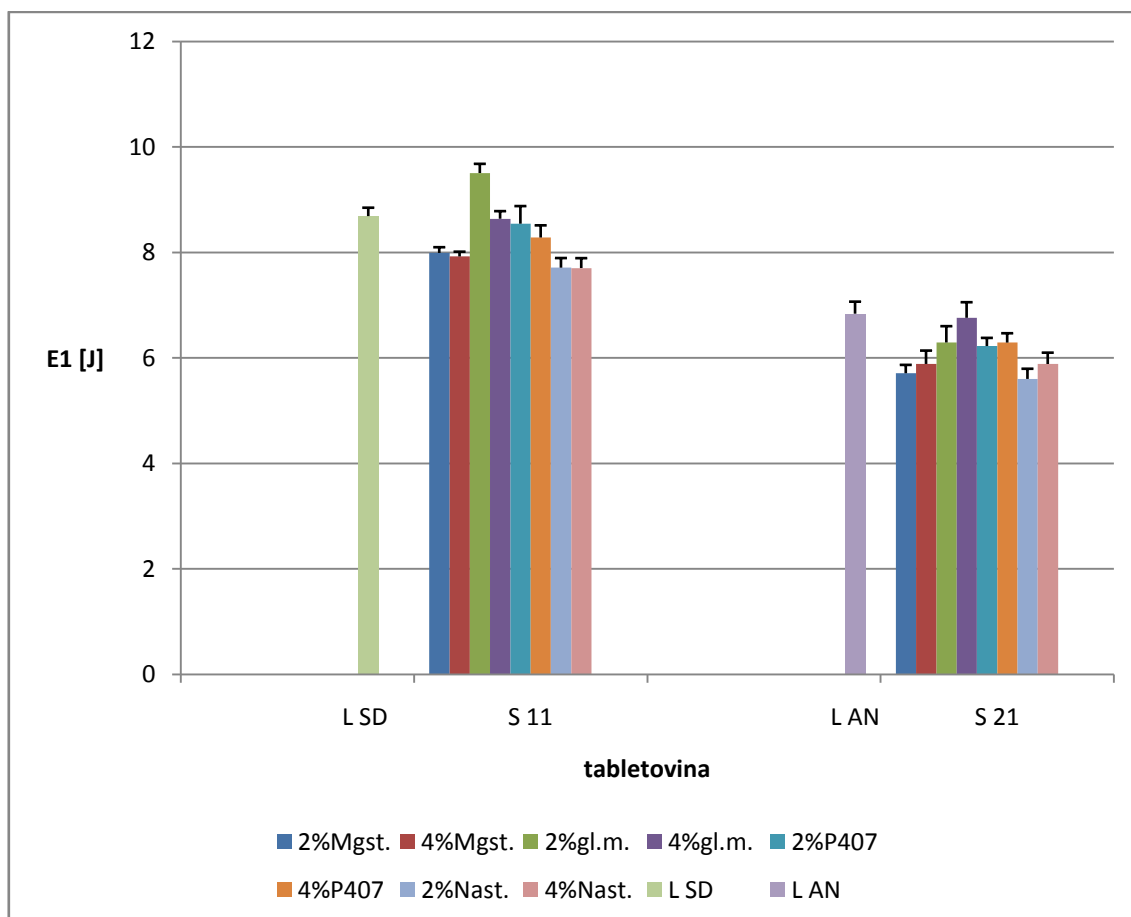
Graf č. 10: Emax při lisovací síle 11 kN

LubriTosy + fyzikální směsi laktos s mazadly



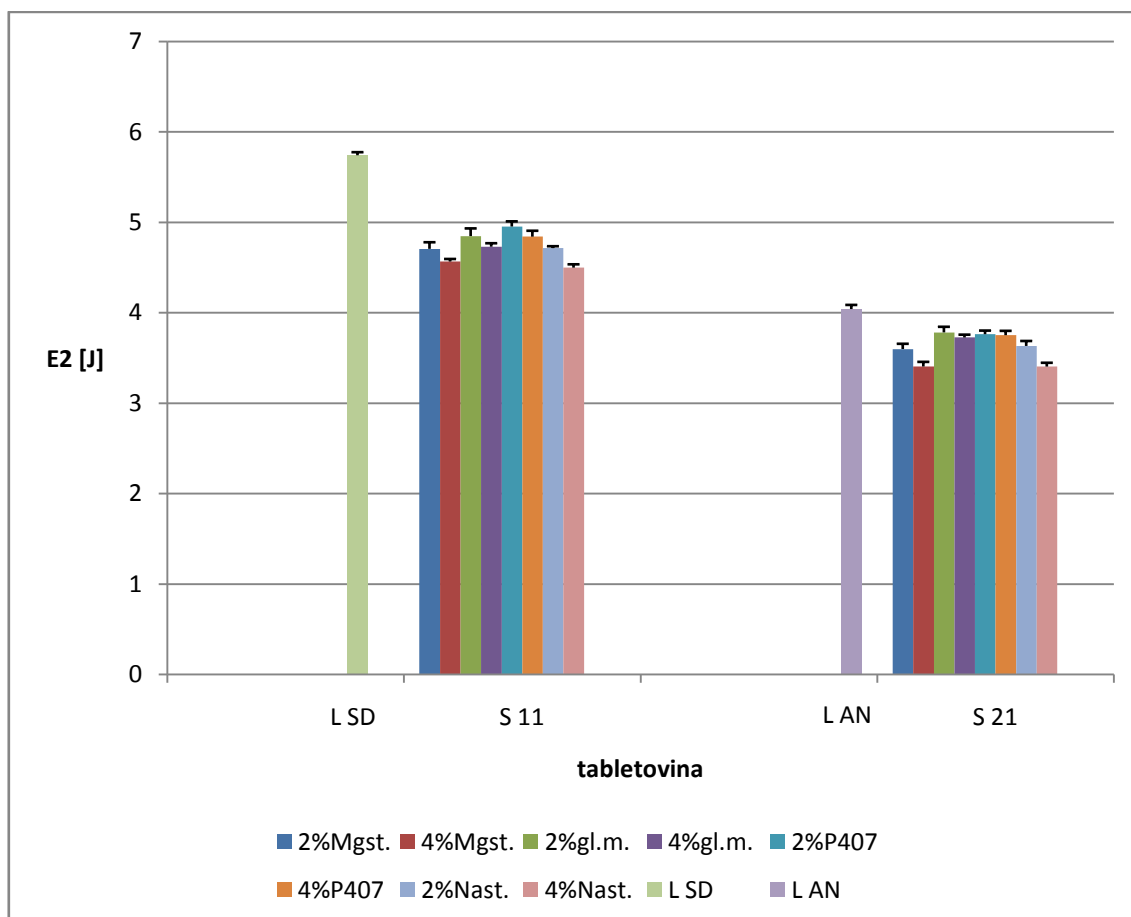
Graf č. 11: E1 při lisovací síle 11 kN

LubriTosy + fyzikální směsi laktos s mazadly



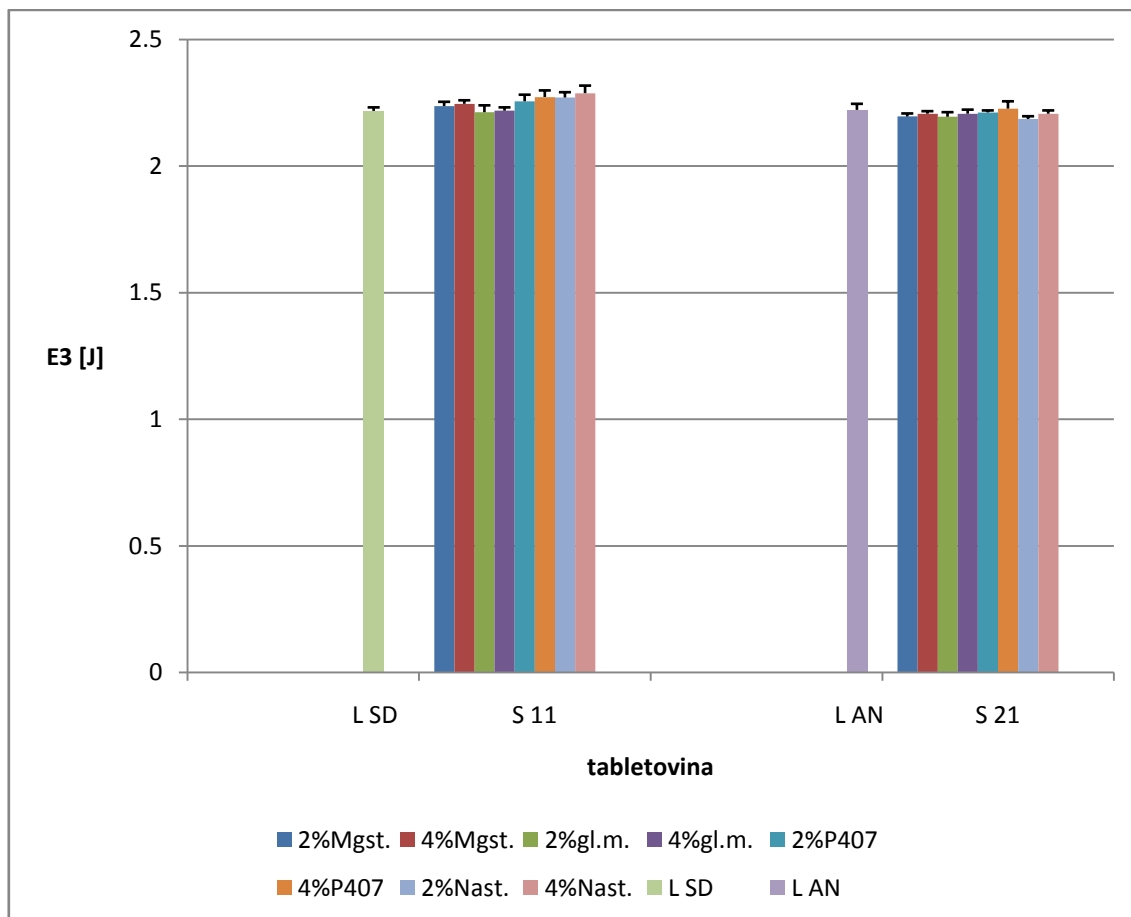
Graf č. 12: E2 při lisovací síle 11 kN

LubriTosy + fyzikální směsi laktos s mazadly



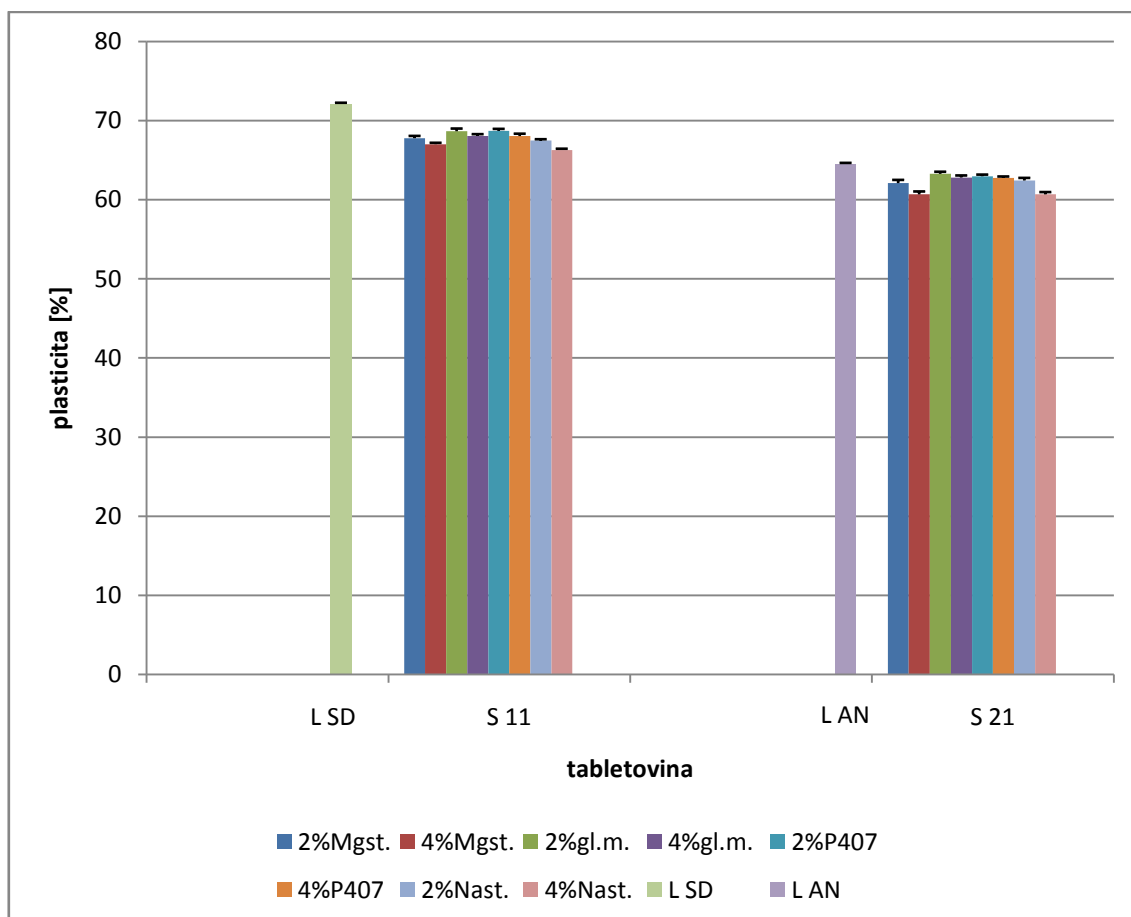
Graf č. 13: E3 při lisovací síle 11 kN

LubriTosy + fyzikální směsi laktos s mazadly



Graf č. 14: Plasticita při lisovací síle 11 kN

LubriTosy + fyzikální směsi laktos s mazadly



7. DISKUSE

Cílem práce bylo porovnat pevnost tablet v tahu, dobu rozpadu tablet a energetický profil lisování v závislosti na lisovací síle u směsných suchých pojiv LubriTose™ AN a LubriTose™ SD. Dále se porovnávaly tyto parametry mezi směsnými suchými pojivy a fyzikálními směsmi odpovídajících laktos s dvojitou koncentrací 4 různých mazadel. Lisovací síly byly voleny tak, aby se pevnost tablet pohybovala v optimálním rozmezí pevnosti, což je 0,56-1,12 MPa.²⁶ Použité lisovací síly u směsných suchých pojiv byly 9, 11 a 13 kN. Fyzikální směsi laktos s mazadly se lisovaly lisovací silou 11 kN. Směsné suché pojivo LubriTose AN obsahuje 96 % anhydrátu laktosy a 4 % glycerol monostearátu, proto byl jako odpovídající laktosa do fyzikální směsi zvolen SuperTab 21AN. LubriTose SD obsahuje 96 % sprejově sušené laktosy a 4 % glycerol monostearátu, proto se odpovídající fyzikální směsi s mazadly připravovaly ze sprejově sušené laktosy SuperTab 11SD. V porovnávacích fyzikálních směsích se používala mazadla dvojitou koncentrací. Přídavek mazadla v koncentraci 4 % odpovídal koncentraci glycerol monostearátu ve směsných suchých pojivech. Mazadlo v koncentraci 2 % sloužilo pouze pro porovnání. Testovala se mazadla glycerol monostearát, stearan hořečnatý, poloxamer 407 a stearyl fumarát sodný. Výsledky práce jsou uvedeny ve 25 tabulkách a 14 grafech.

7.1. Porovnání pevnosti, doby rozpadu a energetického profilu lisování LubriTose™ SD a LubriTose™ AN

V grafu č. 1 je uvedena závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle pro látky LubriTose SD a LubriTose AN. Pevnost tablet roste u obou látek s lisovací silou, přičemž pevnější tablety poskytuje LubriTose AN, přestože má vyšší podíl větších částic. Tato skutečnost poukazuje na vyšší obsah β -laktosy ve výchozím anhydrátu laktosy použitým pro přípravu látky LubriTose AN oproti amorfní fázi sprejově sušené laktosy, jako vstupního produktu pro přípravu látky LubriTose SD.³

V grafu č. 2 je uvedena závislost doby rozpadu na lisovací síle pro směsná suchá pojiva. Doba rozpadu tablet roste s lisovací silou a je delší u látky LubriTose AN, což je zapříčiněno nízkou penetrací vody do tablet díky většímu množství malých pórů v tabletách.

Tento jev vzniká v důsledku přítomnosti anhydrátu α -laktosy ve výchozím produktu pro přípravu látky LubriTose AN, který precipituje.³

Hodnoty energií lisování a plasticity směsných suchých pojiv jsou uvedeny v grafech č. 3 - 7. Závislost celkové energie E_{max} na lisovací síle je znázorněna v grafu č. 3. Je vyšší u látky LubriTose SD a u obou směsných suchých pojiv roste s lisovací silou, což je dáno především díky vyšším hodnotám energie spotřebované na tření při kompresi E1 (graf č. 4) a energie akumulované tabletou po vylisování E2 (graf č. 5), neboť z grafu č. 6 je patrné, že hodnoty energie uvolněné při dekompresi E3 jsou téměř stejné u obou LubriTos. Hodnota plasticity uvedená v grafu č. 7 klesá s rostoucí lisovací silou u obou směsných suchých pojiv z důvodu snižování počtu pórů ve výlisku. Plastičtější chování vykazuje LubriTose SD.

7.2. Porovnání pevnosti, doby rozpadu a energetického profilu lisování směsných suchých pojiv s fyzikálními směsmi laktos s mazadly

V grafu č. 8 je uvedeno srovnání pevnosti tablet v tahu při lisovací síle 11 kN pro fyzikální směsi sprejově sušené laktosy SuperTabu 11SD a anhydrátu β -laktosy SuperTabu 21AN s testovanými mazadly v koncentraci 2 % a 4 %. V tomto grafu jsou i hodnoty pevnosti pro směsná suchá pojiva LubriTose SD a LubriTose AN při lisovací síle 11 kN. Z grafu je patrné, že hodnoty pevnosti tablet jsou vyšší pro směsi obsahující anhydrát β -laktosy, jenž sice obsahuje vyšší podíl větších částic, ale vysoký podíl β -laktosy (84 %) zlepšuje lisovatelnost. Porovnáme-li zvlášť jednotlivá směsná suchá pojiva s příslušnými fyzikálními směsmi, tak v případě sprejově sušené laktosy vykazují směsi s mazadly nižší hodnoty pevnosti oproti směsnému suchému pojivu LubriTose SD, výjimkou je směs s poloxamerem 407 v koncentraci 4 %. Výrazně nižší pevnost tablet vykazuje i fyzikální směs s odpovídajícím mazadlem glycerol monostearátem, která se statisticky neliší od hodnoty pro směs se stearylfumarátem sodným v koncentraci 4 %. Z výsledků je zřejmé, že se zde projevuje výhoda „co-processingu“, která v tomto případě spočívá v zabudování mazadla do částicové struktury sprejově sušené laktosy, čímž se odstraňuje krok mísení s mazadlem. Během mísení se na částicích suchého pojiva vytváří povrchový film mazadla, což často vede ke snížení pevnosti tablet, především u plasticky deformovatelných látek.²⁷ Výsledky plasticity uvedené v grafu č. 14 potvrzují její vyšší hodnotu u směsi se sprejově sušenou

laktosou. Poloxamer 407 a stearyl fumarát sodný v koncentraci 4 % ve směsi se sprejově sušenou laktosou poskytují pevnější tablety oproti koncentraci 2 %. Ve směsi anhydrátu β -laktosy s mazadly se hodnota pevnosti tablet pro směs s glycerol monostearátem v koncentraci 4 % statisticky významně neliší od hodnoty pro látku LubriTose AN. Nejvyšší hodnoty vykazuje směs anhydrátu β -laktosy s poloxamerem 407 při obou koncentracích, naopak nejnižší hodnoty jsou u směsi se stearyl fumarátem sodným. Fyzikální směsi anhydrátu β -laktosy se 4 % glycerol monostearátu a poloxameru 407 poskytují pevnější tablety oproti koncentraci 2 %.

Graf č. 9 zobrazuje hodnoty doby rozpadu tablet při lisovací síle 11 kN. Hodnoty, kde je přítomen anhydrát laktosy, jsou opět vyšší z důvodu 16 % obsahu α -anomeru, který zde opět precipituje s výjimkou směsi se steanem hořečnatým v koncentraci 4 %. LubriTose SD poskytuje tablety s delší dobou rozpadu než odpovídající směs sprejově sušené laktosy s glycerol monostearátem a než směsi s poloxamerem 407 a stearyl fumarátem sodným a to v případě obou koncentrací těchto mazadel. Znamená to, že mazadlo glycerol monostearát zabudované „co-processingem“ do sprejově sušené laktosy zajišťuje nejen pevnější tablety, ale také jejich delší dobu rozpadu, což není příliš výhodné. Několikanásobně delší dobu rozpadu vykazuje směs sprejově sušené laktosy se steanem hořečnatým ve 2 % i 4 % koncentraci, což je dáno jeho vysokou hydrofobitou. LubriTose AN poskytuje také tablety s delší dobou rozpadu než odpovídající směs anhydrátu β -laktosy s glycerol monostearátem. V tomto případě se však hodnoty doby rozpadu tablet z LubriTose AN statisticky významně neliší od hodnot pro směs se steanem hořečnatým v koncentraci 4 %. Z grafu je patrné, že tablety s poloxamerem 407 a stearyl fumarátem sodným vykazují delší dobu rozpadu než tablety s glycerol monostearátem.

Hodnoty energií lisování a plasticity jsou uvedeny v grafech č. 10 - 14. Celková energie E_{max} uvedená v grafu č. 10 je vyšší u LubriTosy SD a u fyzikálních směsí sprejově sušené laktosy s mazadly obojí koncentrace, než u LubriTosy AN a jejich odpovídajících fyzikálních směsí s mazadly. Je to dáno hlavně díky vyšším hodnotám energie na tření E_1 (graf č. 11) a energie akumulované tabletou po vylisování E_2 (graf č. 12), neboť hodnoty energie dekomprese E_3 (graf č. 13) jsou téměř stejné. Z porovnání LubriTosy SD s fyzikálními směsmi sprejově sušené laktosy s mazadly vyplývá nejvyšší hodnota celkové energie E_{max} u LubriTosy SD a glycerol monostearátu v koncentraci 2 % kde není statisticky významný rozdíl, i když pevnost tablet je shodná s fyzikální směsí sprejově sušené laktosy s poloxamerem 407 v koncentraci 4 % (viz graf č. 8). LubriTose AN vykazuje také vyšší

hodnoty celkové energie E_{max} , než jsou hodnoty u fyzikálních směsí anhydrátu β -laktosy s mazadly a to díky vyšším hodnotám energie akumulované tabletou po vylisování E2 (graf č. 12) a energie na tření E1 (graf č. 11). Hodnoty energie na tření E1 u LubriTose SD i LubriTose AN jsou srovnatelné s hodnotami jejich odpovídajících fyzikálních směsí s glycerol monostearátem v koncentraci 4 %. Směsi s ostatními mazadly vykazují hodnoty nižší. Výjimkou je fyzikální směs SuperTabu 11SD s glycerol monostearátem v koncentraci 2 %, která vykazuje vyšší hodnotu energie na tření E1 než směsné suché pojivo LubriTose SD. Energie akumulovaná tabletou po vylisování E2 je vyšší u LubriTose SD i LubriTose AN než u fyzikálních směsí s mazadly. Plasticita uvedená v grafu č. 14 je vyšší u LubriTose SD než u látky LubriTose AN. Obě směsná suchá pojiva mají vyšší plasticitu než fyzikální směsi.

8. ZÁVĚR

Celkově lze výsledky shrnout do následujících závěrů:

1. LubriTose AN poskytovala pevnější tablety s delší dobou rozpadu než LubriTose SD. Hodnoty celkové energie lisování a plasticity byly u této látky nižší.
2. Pevnost tablet z LubriTosy SD byla stejná jako ze směsi sprejově sušené laktosy se 4 % poloxameru 407, ale vyšší než u směsi se 4 % glycerol monostearátu. Doba rozpadu těchto tablet byla delší s výjimkou tablet ze směsi se stearanem hořečnatým. LubriTose AN poskytovala tablety o stejné pevnosti a delší době rozpadu než fyzikální směs anhydrátu laktosy se 4 % glycerol monostearátu. Hodnoty celkové energie a plasticity byly vyšší u směsných suchých pojiv než u fyzikálních směsí odpovídajících laktos s mazadly.
3. Látky LubriTose AN a LubriTose SD jsou směsná suchá pojiva se zabudovaným mazadlem. Tímto se odstraňuje mísící krok s mazadlem, který může negativně zasáhnout do pevnosti tablet, což se prokázalo především u látky LubriTose SD.

9. LITERATURA

1. AUGSBURGER, L.L., HOAG, S.W., *Pharmaceutical dosage forms: tablets*. 3rd ed., Vol. 2, Carlin, B. A. C., New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2008. 5, Direct compression and the role of filler-binders, p. 173-199. ISBN 978-0-8493-9015-9.
2. AUGSBURGER, L.L., HOAG, S.W., *Pharmaceutical dosage forms: tablets*. 3rd ed., Vol. 2, Armstrong, N.A., New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2008. 7, Lubricants, Glidants, and Antiadherents, p. 251-267. ISBN 978-0-8493-9015-9.
3. CELIK, M., *Pharmaceutical powder compaction technology*, 2nd ed., Vol. 197, Bolhuis, G.K., Hözler, A.W., Informa Healthcare USA, 2011. 7, Lubrication issues in direct compaction, p. 205-234. ISBN 978-1-4200-8917-2.
4. CELIK, M., *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, 2nd ed., Bolhuis, G.K., de Waard, H., Informa Healthcare, USA, 2011. 8, Compaction properties of directly compressible materials, p. 143-204.
5. BOLHUIS, G.K., ARMSTRONG, N.A., Excipients for direct compaction - an update, *Pharm. Dev. Technol.*, 2006, Vol. 11, No. 1, p. 111-124.
6. GOHEL, M.C., JOGANI, P.D., A review of co-processed directly compressible excipients. *J Pharm Pharm Sci.*, 2005, Vol. 8, No. 1, p. 76-93.
7. JIVRAJ, M., MARTINI, L.G., THOMSON, C.M., An overview of the different excipients useful for direct compression of tablets. *Pharm. Sci. Technol. Today*, 2000, Vol. 3, No. 2, p. 58-63.

8. DMV-FONTERRA EXCIPIENTS, Germany, Directly compressible lactose, Fir. lit., <http://www.dmv-fonterra-exciipients.com>, [cit. 17.3.2010].
9. NACHAEGARI, S., BANSAL, A., Coprocessed Excipients for Solid Dosage Forms, *Pharm. Technology*, 2004, Vol. 28, No. 1, p. 52-64.
10. KATDARE, A., CHAUBAL, M.V., *Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology and Drug Delivery Systems*, Gupta, P., Nachaegari, S.K., Bansal, A.K., Informa Healthcare, USA, Inc., 2006. 9, Improved Excipient Functionality by Coprocessing, p. 109-126. ISBN 978-0-8493-2706-3.
11. SAHA, S., SHAHIWALA, A.F., Multifunctional coprocessed excipients for improved tableting performance, *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2009, Vol. 6, No. 2, p. 197-208.
12. KERRY, Self Lubricating Excipients, Fir. lit., 2013, dostupné na: <http://www.sheffieldbioscience.com/LubriTose/>, [cit. 21.2.2013].
13. KERRY, LubriTose[™] AN, Fir. lit., 2013, dostupné na: http://www.sheffieldbioscience.com/lubritose_an/, [cit. 21.2.2013].
14. KERRY, LubriTose[™] SD, Fir. lit., 2013, dostupné na: http://www.sheffieldbioscience.com/lubritose_sd/, [cit. 21.2. 2013].
15. CHALABALA, M., et al., *Technologie léků*, 2. vyd., Praha, Galén, 2001, S. 408, ISBN 80-7262-128-9.

16. KIBBE, A.H., *Handbook of pharmaceutical excipients*, 3rd. ed., Weller, P.J., Washington, London: American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press, 2000, Sodium Stearyl Fumarate, p. 505-507. ISBN-0,917330-96-X.
17. KIBBE, A.H., *Handbook of pharmaceutical excipients*, 3rd ed., Taylor, A.K., Washington, London: American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press, 2000, Glyceryl Monostearate, p. 225-227. ISBN-0,917330-96-X.
18. KIBBE, A.H., *Handbook of pharmaceutical excipients*, 3rd ed., Collett, J.H., Popli, H., Washington, London: American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press, 2000, Poloxamer, p. 386-388. ISBN-0,917330-96-X.
19. FUSSNEGGER, B., *Poloxamers (2). Lutrol[®] F 127 (Poloxamer 407)*, BASF ExAct, No. 4, 2000, p. 7-10.
20. BASF, *Content Uniformity. Lutrol[®] micro*, dostupné na: http://www.pharma-ingredients.basf.com/Documents/ENP/Brochure/EN/BASF_Lutrolmicro.pdf, [cit. 10.2.2013].
21. KIBBE, A.H., *Handbook of pharmaceutical excipients*, 3rd ed., Allen, L.V., Luner, P.E., Washington, London: American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press, 2000, Magnesium Stearate, p. 305-308. ISBN-0,917330-96-X.
22. ALDERBORN, G., NYSTRÖM, C., *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, 1st ed., Ragnarson, G., New York, Basel and Hongkong, Marcel Decker, Inc., 1996. 4, Force-Displacement and Network measurements, p. 77-97. ISBN 0-8247-9376-5.

23. ŘEHULA, M., Zrněné prášky-tablety-obalené tablety. Přednáška květen 2012. Farmaceutická fakulta v Hradci Králové Univerzity Karlovy v Praze.
24. FELL, J.T., NEWTON, J.M., Determination of Tablet Strength by Diametral-Compression Test, *J Pharm Sci*, 1970, Vol. 59, No. 5, p. 688-691.
25. MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: Český lékopis 2009, 1. díl, 1. vyd., Praha: Grada Publishing a.s., 2009, s. 1176, ISBN 9780-80-247-2994-7.
26. BELOUSOV, V.A., K voprosu o vybore optimalnikh davlenii pressovania pri tabletirovanii lekarstvennykh poroshkov, *Khim. Farm. Zh.* 1976, 10, 105-111.
27. ALDERBORN, G., NYSTRÖM, C., *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, 1st ed., Bolhuis, G.K., Hölzer, A.W., New York, Basel and Hongkong, Marcel Decker, Inc., 1996. 16, Lubricant sensitivity, p. 517-560. ISBN 0-8247-9376-5.