

UNIVERZITA KARLOVA

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie



DIPLOMOVÁ PRÁCE

**Hodnocení společně zpracovaných pomocných
látek určených pro formulaci orálně dispergovatelných
tablet**

*Evaluation of co-processed excipients intended for orodispersible tablets
formulation*

Hradec Králové, 2018

Hana Vondrušková

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

Ráda bych tímto poděkovala vedoucí mé diplomové práce PharmDr. Petře Svačinové, Ph.D. za odbornou pomoc a cenné rady při zpracování diplomové práce. Dále bych chtěla poděkovat své rodině za nedocenitelnou podporu během celého studia.

OBSAH

1	Abstrakt.....	7
2	Abstract.....	8
3	Zadání a cíle práce.....	10
4	Úvod.....	11
5	Teoretická část.....	12
5.1	Suchá pojiva.....	12
5.1.1	Laktosa.....	12
5.1.2	Mikrokystalická celulosa.....	13
5.1.3	Škroby.....	13
5.1.4	Mannitol.....	14
5.2	Koprocessované pomocné látky.....	15
5.2.1	Starlac®.....	21
5.2.2	Combilac®.....	23
5.2.3	Cellactose 80®.....	24
5.2.4	Disintequik™.....	26
5.2.5	Ludiflash®.....	29
5.2.6	SmartEx QD-50®, SmartEx QD-100®.....	30
5.3	Metody přípravy společně zpracovaných pomocných látek.....	33
5.3.1	Sprejové sušení.....	33
5.3.2	Fluidní sprejová granulace.....	35
5.3.3	Vlhká granulace.....	35
5.3.4	Suchá granulace válcovými kompaktory.....	36
5.3.5	Termoplastická granulace.....	36
5.3.6	Válcové sušení.....	36

5.3.7	Co-precipitace.....	36
5.3.8	Co-transformace.....	37
5.3.9	Mletí.....	37
5.3.10	Extruze taveniny	37
5.4	Perorální tablety dispergovatelné v ústech (ODT)	38
5.4.1	Charakterizace ODT.....	38
5.4.2	Pomocné látky pro přípravu ODT.....	39
6	Experimentální část.....	42
6.1	Použité suroviny	42
6.2	Použité přístroje a zařízení.....	43
6.3	Postup práce	44
6.3.1	Příprava tablet	44
6.3.2	Hodnocení tablet.....	45
6.3.3	Statistické zpracování výsledků	47
7	Výsledky.....	52
7.1	Seznam použitých zkratk	52
7.2	Tabulky.....	53
7.3	Grafy.....	59
8	Diskuze	61
8.1	Energetické parametry lisovacího procesu	61
8.2	Plasticita.....	63
8.3	Vytlačovací síla	63
8.4	Hmotnostní stejnoměrnost tablet	64
8.5	Pyknometrická hustota tablet.....	65
8.6	Výška tablet.....	65
8.7	Radiální pevnost tablet.....	66

8.8	Oděr tablet.....	66
8.9	Rozpad tablet.....	67
8.10	Nasákavost tablet.....	68
9	Závěr.....	70
10	Literatura.....	72

1 ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutická technologie

Školitel: PharmDr. Petra Svačinová, Ph.D.

Posluchač: Hana Vondrušková

Název diplomové práce: Hodnocení společně zpracovaných pomocných látek určených pro formulaci orálně dispergovatelných tablet

Společně zpracované pomocné látky (CPE) jsou definovány jako kombinace dvou či více látek, které jsou fyzikálně upraveny během vhodného výrobního procesu (například sprejovým sušením). Tyto pomocné látky jsou v současné době stále častěji využívány pro výrobu tablet přímým lisováním. Díky dostupnosti široké škály výchozích pomocných látek máme možnost získat množství kombinací s lepšími vlastnostmi než prosté fyzikální směsi. Ačkoli složení CPE může být velmi podobné, i malé změny parametrů jednotlivých směsí mohou způsobit odlišné chování těchto látek po tabletování.

Cílem této práce bylo srovnání lisovatelnosti (užitím záznamu *síla-dráha*) CPE (Starlac[®], Combilac[®], Cellactose 80[®], Disintequik[™] ODT[®] obsahujících laktosu a Ludiflash[®], SmartEx QD 50[®], SmartEx QD 100[®] obsahujících mannitol) a vlastností z nich získaných tablet (radiální pevnost tablet, oděr tablet, rozpad tablet a nasákavost tablet) vylisovaných tlaky 78, 130, 182 MPa. CPE obsahující laktosu měly ve srovnání s tabletami obsahujícími mannitol nižší hodnoty plasticity, ale vyšší hodnoty uvolněné elastické energie. V této studii jsou také znázorněny hodnoty radiální pevnosti, které byly nejvyšší u Ludiflash[®] a naopak nejnižší pro Starlac[®]. CPE obsahující mannitol vykazovaly vyšší hodnoty vytlačovací síly. Všechny vzorky splňují požadavky Evropského lékopisu pro rozpad ODT (3 minuty). Nejvyšší nasákavost vykazovala Cellactose 80[®], zatímco nejnižší Starlac[®]. Obecně není možné zvolit nejlepší CPE, protože jejich různé vlastnosti odpovídají různým požadavkům výrobců na konečné produkty.

2 ABSTRACT

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Pharmaceutical Technology
Consultant: PharmDr. Petra Svačinová, Ph.D.
Student: Hana Vondrušková
Title of Thesis: Evaluation of co-processed excipients
intended for orodispersible tablets
formulation

Co-processed excipients (CPE) can be defined as a combination of two or more substances, which are physically modified by an appropriate process (e.g. spray-drying). These excipients are currently increasingly used for production of tablets by direct compression. Due to the availability of a wide range of initial materials for their production, it is possible to obtain a large number of combinations with required characteristics and better properties than simple physical mixtures. Although the composition of these CPE may be similar, the small changes in the component's characteristics can make them behave differently after tableting.

The aim of this work was a comparison of compressibility (using *force-displacement* record) of CPE (Starlac[®], Combilac[®], Cellactose 80[®], Disintequik[™] ODT[®] containing lactose and Ludiflash[®], SmartEx QD 50[®], SmartEx QD 100[®] containing mannitol) and properties of obtained tablets (tensile strength, friability, disintegration and water absorption ratio) prepared using compression pressures of 78, 130, 182 MPa. CPE containing lactose had lower values of plasticity compared with CPE containing mannitol but higher values of released elastic energy. This observation is also reflected in values of tensile strength where the highest values were measured for Ludiflash[®] and lowest for Starlac[®]. CPE containing mannitol implied higher ejection force. All samples fulfil the requirements of Eur. Ph for ODT tablets disintegration (3 minutes). The

highest water absorption ratio was measured for Cellactose 80® while the lowest for Starlac®. Generally, it is not possible to select the best CPE, as their different properties fit different needs of manufacturers for final products.

3 ZADÁNÍ A CÍLE PRÁCE

Cílem této diplomové práce je hodnocení vybraných společně zpracovaných (koprocesovaných) pomocných látek s obsahem laktosy nebo mannitolu určených pro výrobu orálně dispergovatelných tablet.

Teoretická část bude věnována charakteristice suchých pojiv obsažených v testovaných materiálech, budou zde popsány hodnocené koprocesované materiály, možné metody jejich přípravy a v závěru teoretické části bude blíže charakterizována cílová léková forma – tablety dispergovatelné v ústech.

Experimentální část bude zaměřena na lisování tablet s následným hodnocením jejich vlastností. Pro hodnocení budou použity koprocesované materiály Starlac[®], Combilac[®], Cellactose 80[®], Disintequik[™] ODT, Ludiflash[®], SmartEx QD-50[®] a SmartEx QD-100[®]. Lisování bude probíhat třemi různými lisovacími tlaky: 78 MPa, 130 MPa a 182 MPa. Každým lisovacím tlakem bude vylisováno 60 tablet, u kterých budou hodnoceny parametry lisování a které budou následně hodnoceny zkouškami na hmotnostní stejnoměrnost tablet, rozměry a radiální pevnost tablet, rozpad tablet, pyknometrickou hustotu tablet, oděr tablet a nasákavost tablet.

4 ÚVOD

Orálně dispergovatelné tablety (ODT) jsou stále oblíbenější lékovou formou, a to především díky svým výhodným vlastnostem jako jsou snadná aplikace bez nutnosti zapíjení, snadné a přesné dávkování účinné látky a možnost jejich využití u pacientů s nemožností nebo neochotou polykat klasické tablety.

Mimo účinných látek musí ODT obsahovat též látky pomocné, a to plniva, pojiva, rozvolňovačla, emulgátory, kluzné látky a korigencia chuti. Jako pomocné látky pro přípravu těchto tablet jsou často využívána suchá pojiva, například laktosa, mikrokrytalická celulosa, škroby a mannitol. Tyto pomocné látky jsou velmi hojně využívány, avšak výrobní proces často komplikují jejich nedokonalé tokové i lisovací vlastnosti, případně nižší odolnost výsledných vylisovaných tablet. Z tohoto důvodu byly vyvinuty koprocesované materiály, které se vyznačují lepšími vlastnostmi než prosté fyzikální směsi obsažených výchozích látek. Tyto materiály jsou pomocné látky vyrobené společným zpracováním výchozích suchých pojiv, a to nejčastěji sprejovým sušením.

Náplní této práce je hodnocení společně zpracovaných pomocných látek určených pro formulaci orálně dispergovatelných tablet. Testované koprocesované pomocné látky byly: Starlac[®], Combilac[®], Cellactose 80[®], Disintequik[™] ODT, Ludiflash[®], SmartEx QD-50[®] a SmartEx QD-100[®].

5 TEORETICKÁ ČÁST

5.1 SUCHÁ POJIVA

V rámci této práce jsme se zabývali koprocesovanými materiály, které byly vyrobeny společným zpracováním dvou či více jednotlivých suchých pojiv. Suchá pojiva jsou zpravidla běžné pomocné látky, které v tabletovině zastávají současně funkci pojiva i plniva. V níže uvedených koprocesovaných látkách nejhodněji zastoupena a pro farmaceutický průmysl nezbytná suchá pojiva jsou uvedena v následujícím textu:

5.1.1 LAKTOSA

Tento disacharid, též označován jako mléčný cukr, se skládá z molekuly glukosy a galaktosy, které jsou vzájemně spojeny β -1,4-glykosidickou vazbou. Je součástí mateřského mléka a má dva stereoizomery lišící se polohou hydroxylové skupiny. Tyto stereoizomery se získají krystalizací za nižších (α -laktosa), případně vyšších (β -laktosa) teplot. Laktosa je ve farmaceutickém průmyslu hojně využívána jako plnivo nebo suché pojivo. Při přímém lisování se nejčastěji používá α -laktosa upravená granulací, případně sprejovým sušením či aglomerací. Sprejově sušená laktosa byla vyvinuta speciálně pro metodu přímého lisování. Obsahuje zejména mikrokrytaly monohydrátu α -laktosy, které jsou za pomoci malého množství amorfní laktosy spojeny do kulových částic. Takto připravená laktosa vyžaduje velký lisovací tlak a její lisovatelnost je do značné míry ovlivněna obsahem vlhkosti. Dle chemického dělení se ve farmaceutickém průmyslu setkáváme se 3 druhy laktosy: α -laktosa monohydrát, bezvodá α -laktosa, bezvodá β -laktosa.^{1,2}

Monohydrát α -laktosy

V koprocesovaných materiálech, kterými jsme se zabývali v této práci, je využívána právě tato forma laktosy. Ta je v přímém lisování používána především pro svou dobrou sypnost. Obsahuje přibližně 5 % vlhkosti a ve

srovnání s ostatními suchými pojivy nevykazuje příliš dobrou lisovatelnost. Při lisování se ustaluje do požadovaného tvaru tablety zejména pomocí fragmentace, má vyšší křehkost a často se kombinuje s mikrokrystalickou celulosou, díky čemuž se zlepšuje doba rozpadu a pevnost tablet. ^{1, 2}

5.1.2 MIKROKRYSALICKÁ CELULOSA

Celulosa je přírodní polysacharid skládající se z jednotek glukosy spojených β -1,4-glykosidickou vazbou. Její využití se nachází zejména při přímém lisování. Dlouhý polymerní řetězec celulosy může být mechanicky rozmělněn a dále zpracováván pomocí kyseliny chlorovodíkové, čímž se získá mikrokrystalická celulosa. Nejčastěji je získávána sprejovým sušením zneutralizované vodné suspenze vzniklé kyselou hydrolyzou celulosy. Mikrokrystalická celulosa je velmi často využívána jako plnivo při suché i vlhké granulaci, ale její využití lze najít i při přímém lisování tablet. Jedná se o vysoce stabilní, avšak hygroskopickou látku, tudíž musí být uchovávána v dobře uzavřených nádobách. ^{3, 4}

Při přímém lisování se mikrokrystalická celulosa plasticky deformuje, čímž zvětšuje plochu pro vznik vazeb mezi částicemi. Díky přítomnosti protiskluzové roviny se struktura mikrokrystalické celulosy vytočí, čímž dojde k přiblížení hydroxylových skupin sousedních řetězců a vzniká tak velké množství pevných vodíkových vazeb, které se na výlisku projeví jeho vysokou pevností i při použití nižších lisovacích tlaků. ^{3, 4}

Vlhkost ve struktuře mikrokrystalické celulosy způsobí narušení vodíkových vazeb, následkem čehož dochází k oddalování částic. Tento jev pak vede ke snížení pevnosti vylisovaných tablet. ⁴

5.1.3 ŠKROBY

Škroby se ve farmaceutickém průmyslu využívají jako suchá pojiva při přímém lisování tablet. Přírodní škroby však vykazují špatné tokové vlastnosti a

velkou citlivost ke kluzným látkám, proto se chemicky, fyzikálně a mechanicky modifikují, čímž je dosaženo zlepšení vlastností prostých přírodních škrobů. ⁵

Kukuřičný škrob

Tento druh škrobu se nachází ve dvou ze zde testovaných koprocesovaných látkách (Starlac[®], Combilac[®]). Jako ostatní přírodní škroby, skládá se i kukuřičný ze dvou polysacharidů – amylosy a amylopektinu, jejichž monomerem je glukosa. Amylosa je lineární polymer, naproti tomu amylopektin má rozvětvenou strukturu. Obě dvě složky jsou intermolekulárně spojené do krystalické mřížky, což má za následek nerozpustnost škrobu ve vodě. Kukuřičný škrob vykazuje nejlepší lisovatelnost ze všech farmaceuticky využívaných škrobů (pšeničný, bramborový, rýžový, ječmenný). ⁵

5.1.4 MANNITOL

Mannitol je cukerný alkohol, izomer sorbitolu. Jeho využití ve farmacii je velmi časté. Nejčastěji se využívá jako pojivo, protože není hygroskopický (na rozdíl od sorbitolu) a může být tedy kombinován s látkami, které jsou na vlhko citlivé. Díky jeho sladké chuti se často používá při výrobě žvýkacích tablet či tablet dispergovatelných v ústech. Kvůli jeho špatným tokovým a pojivovým vlastnostem je při přímém lisování používán až po předchozí modifikaci (tvorba granulovaného prášku). ⁶

5.2 KOPROCESOVANÉ POMOCNÉ LÁTKY

Vzhledem ke stále větší popularitě lisování (výrobního procesu při výrobě tablet) stoupá i poptávka po pomocných látkách, které by usnadňovaly a zlepšovaly jak již zmíněný proces lisování, tak i výsledný produkt – tablety. Jedny z nejdůležitějších parametrů při výrobě tablet jsou sypnost a lisovatelnost použitých látek, a proto je stále větší snaha o jejich zlepšování. Tyto požadavky vedly ke vzniku společně zpracovaných pomocných látek, což jsou vysoce funkční pomocné látky, které jsou schopné nahradit dvě nebo i více jednotlivých pomocných látek v tabletě. Připravují se tzv. „co-processingem“, česky označovaným také jako „spoluzpracování“. Koprocesované pomocné látky byly poprvé využity v potravinářském průmyslu, a to za účelem zvýšení stability a rozpustnosti látek přidávaných do potravin. Ve farmaceutickém průmyslu se tento postup přípravy pomocných látek poprvé objevil na konci 80. let 20. století výrobou koprocesovaného pojiva obsahujícího mikrokrytalickou celulosu a uhličitán vápenatý. Při této metodě výroby suchých pojiv spolu vybrané pomocné látky interagují na submolekulární úrovni. Vznikající materiály mají mnohem lepší vlastnosti než prostá fyzikální směs složená z daných výchozích složek, protože mezi látkami dochází s synergistickému působení jejich žádoucích vlastností a naopak nežádoucí vlastnosti jsou maskovány. Díky dostupnosti široké škály výchozích pomocných látek máme tak možnost získat obrovské množství kombinací s požadovanými vlastnostmi.^{7,8}

Pro výrobu koprocesovaných pojiv je velmi důležitý výběr vhodných výchozích pomocných látek, které pak z velké části ovlivňují celý lisovací proces. Většina koprocesovaných materiálů se skládá ze dvou částí: z většího množství křehkého materiálu a v menším množství zastoupeného plastického materiálu, který je fixovaný na částicích křehké složky, případně se nachází mezi nimi. Jako příklad můžeme uvést níže popsanou společně zpracovanou pomocnou látku – Cellactosu 80®. Ta je složena ze 75 % α -laktosy monohydrátu jako křehkého materiálu a z 25 % práškové celulosy jako plastického materiálu.²⁰ Při lisování se křehký materiál rozpadá na menší částice, které tvoří nové povrchy a

vyplňují tak prázdné místo v matrici, čímž dochází ke zhuštění materiálu. Plastická složka se při lisování nerozpadá, ale deformuje a mění tak tvar svých částic. Díky tomu vznikají spojovací plochy umožňující tvorbu nových vazeb, a proto má plastický materiál dobré vazebné vlastnosti. Nevýhodou plastického materiálu je jeho vyšší citlivost ke kluzným látkám a rychlosti lisování. Kombinací těchto dvou materiálů lze dosáhnout lepších vlastností, jako jsou lisovatelnost, sypanost a nižší citlivost ke kluzným látkám, vlhkosti nebo k rychlosti lisování. Po ukončení působení lisovací síly nastává relaxace materiálu, při které tableta zvětšuje svůj objem. Působením nahromaděné elastické energie dochází k rozrušení vytvořených vazeb za současného snížení pevnosti tablet. V koprocesovaných látkách však křehká složka materiálu brání nadměrné akumulaci elastické energie během lisování, což má za následek menší relaxaci po vylisování s následnou sníženou tendencí k víčkování tablet. Ačkoli je převážná část koprocesovaných pojiv tvořena majoritně křehkou a minoritně plastickou složkou, najdou se i výjimky, kdy je tento poměr opačný. Například směs mikrokrystalické celulosy silicifikované koloidním oxidem křemičitým, kde je celek z 98 % tvořen plastickou mikrokrystalickou celulosou, a pouhá 2 % připadají na křehkou složku směsi v podobě oxidu křemičitého.¹⁴ Dalšími výjimkami pak mohou být pojiva, která jsou složena pouze ze dvou křehkých nebo plastických materiálů.^{7, 8, 9}

Příprava koprocesingem spočívá v přípravě homogenní disperze nebo roztoku ze dvou či více pomocných látek s následným sušením, vysrážením, případně krystalizací a navazujícím zpracováním do formy suchého prášku. Výchozí pomocné látky jsou pečlivě vybírány dle jejich vlastností. Kombinace těchto látek by měla být taková, aby se jednotlivé složky vzájemně doplňovaly při maskování nežádoucích vlastností a zároveň by si každá z látek měla zachovávat své požadované vlastnosti. Například pokud je jako plnivo tabletoviny zvolena látka, která má špatnou rozpadavost, může být při koprocesingu zpracována s látkou, která má dobrou smáčivost a vysokou porozitu. Tím lze dosáhnout zvýšení příjmu vody do tablet, což má za následek zvýšení rozpadavosti tablet. Pro vznik vysoce účinné pomocné látky je však

důležitý i vlastní výrobní proces. Pouhou kombinací dvou vhodných látek nemusí kvalitní produkt vzniknout. Prvním krokem koprocesingu je smíchání výchozích složek za vzniku vhodného roztoku či suspenze. Důležitým parametrem je také velikost částic výchozích surovin. Velké částice ($> 100 \mu\text{m}$) nejsou vhodné kvůli jejich relativně malému specifickému povrchu. Homogenní produkt je následně nejčastěji sušen sprejovým sušením, které umožňuje kontrolu nad velikostí částic. Výsledkem procesu jsou suché porézní částice sférického tvaru vhodné k přímému lisování.⁷

VÝHODY KOPROCESOVANÝCH POMOCNÝCH LÁTEK

Při výrobě těchto materiálů zůstává chemická struktura vždy zachována, a to za současného zlepšení fyzikálně-mechanických vlastností.^{7, 8, 10, 11}

- Zlepšení sypných vlastností:

Kontrola optimální velikosti a distribuce velikosti částic zajišťuje skvělé sypné vlastnosti koprocesovaných suchých pojiv, díky kterým se snižuje či zcela eliminuje potřeba přídatku kluzných látek. Sypnost společně zpracovaných pojiv je lepší než sypnost prostých fyzikálních směsí jednotlivých složek. Například Cellactose 80[®] má lepší sypné vlastnosti než laktosa nebo obyčejná směs celulosy s laktosou. Produkty sprejového sušení mají navíc sférický tvar a hladký povrch, čímž jsou sypné vlastnosti dále vylepšeny.^{7, 8}

- Zlepšení lisovatelnosti:

Koprocesované pomocné látky vykazují na základě vztahu mezi lisovacím tlakem a pevností tablet výrazně lepší vlastnosti výsledné tablety než fyzikální směsi jednotlivých složek (tablety z koprocesovaných materiálů se např. rychleji rozpadají, v kratším čase uvolňují léčivou látku, díky nižší relaxaci tablet po vylisování mají menší tendence k víčkování a méně se lepí na trny matrice).^{7, 8}

- Vyšší diluční potenciál:
Diluční potenciál vyjadřuje schopnost pomocné látky zachovat si svou lisovatelnost i po zředění jiným materiálem (ve farmacii léčivem), aniž by byly změněny požadované vlastnosti výsledných tablet. Vzhledem k tomu, že většina účinných látek je špatně lisovatelná, musí být pomocné látky zvoleny tak, aby jejich lepší lisovací vlastnosti zajistily dobrou lisovatelnost tabletoviny i po smísení se špatně lisovatelnou účinnou látkou. Bylo dokázáno, že Cellactose 80® má vyšší diluční potenciál než fyzikální směs jednotlivých pomocných látek.^{7,8}
- Snížená citlivost ke kluzným látkám
Většina koprocesovaných pojiv je složena z poměrně velkého množství křehkého materiálu (například monohydrátu α -laktosy) na úkor plastické složky (například celulosy), která je fixovaná mezi částicemi nebo na povrchu křehkého materiálu s cílem vytvořit souvislou vazebnou plochu. Větší množství křehkého materiálu zajišťuje nízkou citlivost ke kluzným látkám tím, že se během lisování rozpadá na menší části a vytváří nové povrchy, čímž brání vytvoření souvislé vrstvy kluzné látky.^{10,11}
- Multifunkčnost:
Při farmaceutické výrobě se díky použití jedné multifunkční látky může nahradit velké množství pomocných látek, čímž se omezí jejich množství v zásobě a dojde tak ke zkrácení výrobního procesu.^{10,11}

OSTATNÍ VÝHODY KOPROCESOVANÝCH LÁTEK

- Tablety mají lepší hmotnostní stejnoměrnost v důsledku lepší sypnosti. Schopností částic zabudovat se do struktury jiné částice se omezuje povrchová nerovnost, což umožňuje optimální distribuci velikosti částic.
- Lepší rozpustnost oproti fyzikálním směsím.
- Jsou méně hygroskopické.
- Snižují náklady na výrobu díky lepší funkčnosti, úspoře času při lisování a menším požadavkům na testy ve srovnání s jednotlivými pomocnými látkami.
- Tablety se dobře rozpadají.
- Pevnost tablet nezávisí na rychlosti lisování.
- Mají lepší organoleptické vlastnosti (lepší chuť, méně se lepí na zuby, atd. ...)
- Je možná registrace a získání patentu na dané koprocesované pojivo s následnou možností čerpat výhody z vlastnického práva.^{10, 11}

NEVÝHODY KOPROCESOVANÝCH LÁTEK

Koprocesované látky mají ve srovnání s fyzikálními směsmi daných složek více výhodných vlastností. V porovnání s tímto počtem je negativ jen malé množství.^{1, 12}

- Poměr pomocných látek ve směsi je pevně stanovený, což nemusí být vhodné pro konkrétní léčivou látku.
- Drtivá většina koprocesovaných látek není začleněna do lékopisů, což v důsledku vede k tomu, že nejsou ve větším měřítku přijímány výrobci. Ti jsou také většinou odkázáni pouze na jednoho dodavatele z důvodu patentové ochrany vztahující se na danou směs.

Vzhledem k tomu, že během výroby koprocesovaných materiálů nedochází k chemickým, ale jen fyzikálně-mechanickým změnám látek, jsou obecně považována za bezpečná a nevyžadují již další toxikologické studie. V současné době se již připravuje zařazení monografií některých koprocesovaných pojiv do lékopisu.

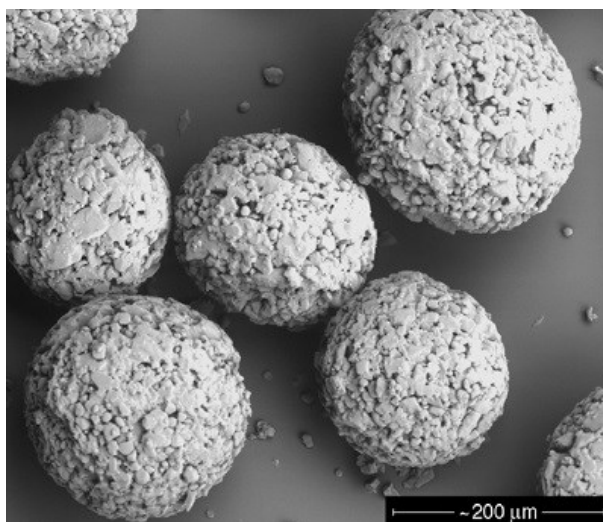
Tab. č. 1: Příklady komerčně vyráběných koprocesovaných materiálů ¹³

Obchodní název	Složení
Cellactose 80®	75 % laktosy + 25 % práškové celulosy
Di-Pac®	97 % sacharosy + 3 % dextrosy
Celocal®	Mikrokrytalická celulosa + síran vápenatý
Avicel® RC-581	Mikrokrytalická celulosa + sodná sůl karboxymethylcelulosy
Disintequik™ MCC 25	75 % laktosy + 25 % mikrokrytalické celulosy
Formaxx® CaCO3 70	70 % uhličitanu vápenatého + 30 % sorbitolu
Prosolv SMCC® .	98 % mikrokrytalické celulosy + 2 % koloidního oxidu křemičitého
Ludipress®	93,4 % laktosy + 3,2 % polyvinylpyrrolidonu + 3,4 % krospovidonu
Starlac®	85 % laktosy + 15 % kukuřičného škrobu
Pharmatose® DCL 40	95 % β-laktosy + 5 % anhydrátu laktitolu
LubriTose™ AN	96 % anhydrátu laktosy + 4% glycerolu monostearátu
LubriTose™ MCC	98 % mikrokrytalické celulosy + 2 % glycerol monostearátu
LubriTose™ Mannitol	96 % mannitolu + 4 % glycerol monostearátu

V rámci této práce jsme testovali sedm koprocesovaných látek s obsahem laktosy a nebo manitolu, a to: Starlac[®], Combilac[®], Cellactose 80[®], Disintequik[™] ODT, Ludiflash[®], SmartEx QD-50[®] a SmartEx QD-100[®].

5.2.1 STARLAC[®]

Starlac[®] je produktem firmy Meggle GmbH & Co. KG, Německo. Organolepticky se jedná o bílou hmotu tvořenou malými bílými kulovitými zrny, bez zápachu. Skládá se z 85 % α -laktosy monohydrátu a z 15 % bílého kukuřičného škrobu. Prášek obsahuje krystalky laktózy a zrnka škrobu v amorfní laktóze. Při lisování škrob vytváří síť (plastická složka směsi), zatímco částice laktózy vykazují fragmentaci (křehká složka směsi). K jeho přípravě se využívá metoda sprejového sušení a výsledná směs je určena k přímému lisování. Oproti prosté fyzikální směsi α -laktosy a kukuřičného škrobu vykazuje Starlac[®] mnohem lepší sypanost, pevnost výsledných tablet a jejich rychlejší rozpad. Dalšími výhodami Starlacu[®] jsou nezávislost rozpadu tablety na její pevnosti a také nezávislost disintegrace výsledných tablet na množství kluzné látky. Střední velikost částic uváděná výrobcem je 129 μm . Dostupná literatura též uvádí Hausnerův poměr Starlacu[®], jehož hodnota je 1,24 a Carrův index stlačitelnosti, který nabývá hodnoty 19,4 %.¹⁴



Obrázek 1: částice Starlac[®] cit. 17

Hausnerův poměr je číselná hodnota, zatímco Index stlačitelnosti je udáván v procentech. Dle tabulky 2.9.36-2 *Stupnice toku prášku v Českém lékopise 2009*, má Starlac® „přiměřené“ tokové vlastnosti.¹⁵

Tab. č. 2: Stupnice toku v prášku dle Českého lékopisu 2009 – příklady toků¹⁵

Index stlačitelnosti (%)	Charakter toku	Hausnerův poměr
1 – 10	Výborný	1,00 – 1,11
11 – 15	Dobrý	1,12 – 1,18
16 – 20	Přiměřený	1,19 – 1,25
21 – 25	Průměrný	1,26 – 1,34
26 – 31	Špatný	1,35 0150 1,45
32 – 37	Velmi špatný	1,46 – 1,59
> 38	Velmi, velmi špatný	> 1,60

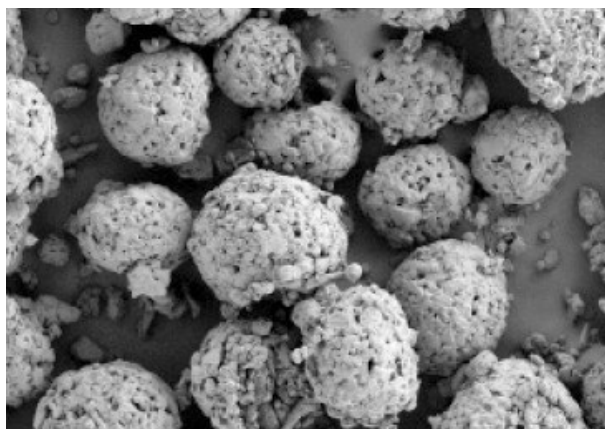
V roce 2004 byla provedena studie, ve které se porovnávaly vlastnosti Starlacu®, samotného kukuřičného škrobu, sprejově sušené α -laktosy monohydrátu a prosté fyzikální směsi těchto dvou složek. Výsledky mj. ukázaly, že vlastnosti Starlacu®, jakožto speciálně vyrobeného koprocesovaného pojiva, byly mnohem příznivější pro tabletování než u ostatních pomocných látek. Zkoumaná směs vynikala zejména v rychlosti a míře uvolnění účinné látky z tabletoviny, kterou byl v této studii monohydrát theofylinu. Dalším významným parametrem byla lisovatelnost Starlacu®. V prosté fyzikální směsi dochází k větším interakcím mezi jednotlivými částicemi, což vedlo k pomalejšímu uvolňování účinné látky z tablety. Ve Starlacu® je tomuto chování předcházeno pomocí metody jeho výroby – sprejovému sušení.¹⁶

5.2.2 COMBILAC®

Combilac® je koprocesovaný materiál navržený k usnadnění vývoje a výroby pevných lékových forem určených k perorálnímu užití. Organolepticky se jedná o bílý granulát z drobných porézních sférických částic, bez zápachu a bez chuti, který je částečně rozpustný ve studené vodě. ¹⁸

Combilac® je (stejně jako předchozí Starlac®) produktem firmy Meggle GmbH & Co. KG, Německo. Tato koprocesovaná látka je složena ze 70 % monohydrátu α -laktosy, 20 % mikrokrytalické celulosy a 10 % nativního kukuřičného škrobu. Jednotlivé složky jsou do výsledné směsi spoluzapracovány a výsledný produkt je následně získán sprejovým sušením. Doporučené uchovávání Combilacu® je v uzavřených nádobách na suchém, temném místě. ¹⁸

Combilac® vykazuje ve srovnání s ekvivalentní fyzikální směsí jednotlivých složek (monohydrát α -laktosy, kukuřičný škrob, mikrokrytalická celulosa) lepší lisovatelnost, dobrý tok a vylisované tablety jsou hmotnostně stejnoměrné s minimálním oděrem. Další výhodou tohoto pojiva je rychlý rozpad tablety s efektivním uvolňováním účinné látky. Střední velikost částic je dle výrobce 155 μm . Výrobce též uvádí Hausnerův poměr Combilacu®, jehož hodnota je 1,19 a Carrův index stlačitelnosti, který je 16,0 %. Dle tabulky 2.9.36-2 *Stupnice toku prášku* Českého lékopisu 2009 ¹⁵ uvedené výše jsou hodnoty tokových vlastností Combilacu® na hranici „dobrý“ a „přiměřený“. ¹⁸



Obrázek 2: částice Combilac® cit. 19

Combilac® je vhodný zejména pro výrobu tablet přímým lisováním, protože kombinuje klady svých jednotlivých složek. Může však být používán i v dalších výrobních postupech, jako je např. suchá granulace. Výrobce Combilac® přímo doporučuje jako pomocnou látku při lisování orodisperzních tablet.¹⁸

5.2.3 CELLACTOSE 80®

Organolepticky je Cellactose 80® bílý granulát bez zápachu, tvořený drobnými částicemi. Stejně jako předchozí dvě koprocesované látky, je i Cellactose 80® produktem firmy Meggle GmbH & Co. KG, Německo.²⁰

Tato pomocná látka se skládá ze 75 % monohydrátu α -laktosy (plnivo) a 25 % práškové celulosy (pojivo).²⁰ Střední velikost částic je dle údajů výrobce 158 μ m. Výrobce v informacích o produktu též uvádí Hausnerův poměr Cellactose 80®, jehož hodnota je 1,32 a Carrův index stlačitelnosti, který je 24,49 %. Dle tabulky 2.9.36-2 *Stupnice toku prášku* Českého lékopisu 2009¹⁵ uvedené výše jsou hodnoty tokových vlastností Cellactose 80® „průměrné“.

Cellactose 80® má oproti prostým fyzikálním směsím laktosy a celulosy několik výhod. Toto pojivo má podstatně lepší sypnost a lisovatelnost. Na zlepšené sypnosti se podílí zejména pravidelný tvar částic a příznivá distribuce velikosti částic, na lepší lisovatelnost má pak vliv spoluzapracování křehké a plastické složky směsi. Také absorpce vlhkosti směsi je podstatně menší než u prosté celulosy, a to z důvodu pokrytí celulosových vláken laktosou, která případnému poutání vlhkosti brání. Cellactose 80® vykazuje vyšší diluční potenciál a podstatně vyšší pevnost tablet spojenou s menším oděrem než je u prosté fyzikální směsi se stejným poměrem jednotlivých složek. Tato pevnost tablet je přičítána zejména zvýšené interpartikulární vazbě. Další výhodou Cellactose 80® jsou kratší doba rozpadu tablet a lepší uvolnění účinné látky z dané tablety, které výrobce zaručuje. Vylisované tablety mají hladký povrch, který usnadňuje případné potahování.²⁰

Cellactose 80[®] se využívá především pro výrobu orodisperzních tablet, a to metodou přímého lisování. Je vhodná zejména pro tablety s nízkým obsahem účinné látky, jelikož její částice mají drsný povrch, na který obsažená účinná látka snadno přilne. Díky tomu je zajištěna dobrá obsahová stejnoměrnost léčiva v tabletách. Cellactose 80[®] má svou monografii v Evropském, Americkém a Japonském lékopise. ²⁰

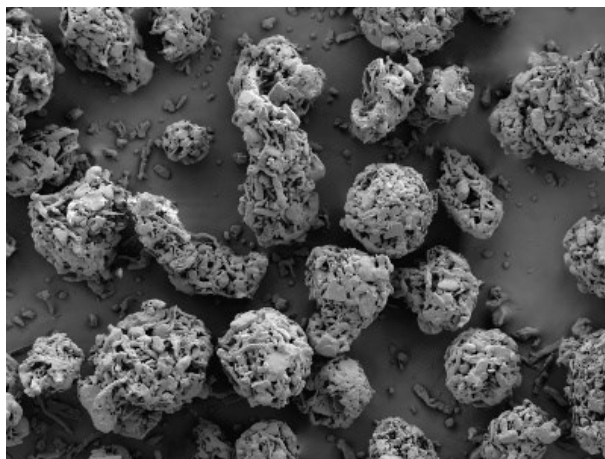
Garr a Rubinstein ve své studii při hodnocení lisovacích vlastností koprocesovaných látek zjistili, že tablety z Cellactose 80[®] mají přibližně dvojnásobnou pevnost než tablety vylisované pouze ze samotné laktosy. Důvodem je pravděpodobně pórovitost tablet a vazebné vlastnosti obsažené celulosy. Na rozdíl od laktosy bylo koprocesované pojivo více citlivé vůči změně lisovacího tlaku, který ovlivňoval vlastnosti výlisků. Vyšší pevnost v tahu vykazovaly tablety, které byly lisované za nižšího tlaku. Dále bylo zjištěno, že pevnost tablet v tahu není u Cellactose 80[®] ovlivňována rychlostí lisování. ²¹

Ve studii Mužíkové a kolektivu byly porovnávány vlastnosti tablet vylisovaných z Cellactosy 80[®] a MicroceLacu 100[®] (Meggler GmbH & Co. KG, Německo). Bylo zjištěno, že tablety z Cellactosy 80[®] mají delší dobu rozpadu a vykazují menší pevnost tablet v tahu než tablety z MicroceLacu 100[®]. ²²

Arida a Al-Tabakha zjistili, že tablety vyrobené z Cellactosy 80[®] vykazují větší pevnost než tablety vylisované z fyzikální směsi (při zachování stejného poměru jednotlivých složek). Lepší pevnost tablet je důsledkem interpartikulárních vazeb vzniklých během koprocesingu. Tablety vylisované z obou směsí byly navíc testovány i s přidavkem kluzné látky (stearan hořčnatý), který přítomné interpartikulární vazby narušuje. Bylo zjištěno, že negativní vliv kluzné látky (spolu s nižší pevností tablet) je menší u Cellactose 80[®] ve srovnání s prostou fyzikální směsí jednotlivých látek. ²³

Casalderrey a kolektiv v rámci své studie testovali pevnost a dobu rozpadu tablet vylisovaných z Cellactose 80[®] a z fyzikální směsi jednotlivých složek. Ze studie vyplývá, že při zachování stejných parametrů přípravy (lisovací tlak, velikost částic, hustota) vykazovaly tablety připravené lisovacím

tlakem, pod kterým došlo k zániku makropórů v Cellactose 80®, lepší mechanické vlastnosti na úkor prodloužení doby rozpadu tablet v porovnání s prostou fyzikální směsí. Dále bylo pozorováno, že s klesajícím lisovacím tlakem a s většími makropóry (> 1 μm) v částicích Cellactose 80® dochází ke zmenšování pevnosti tablet a zkracuje se doba rozpadu tablet.²⁴



Obrázek 3: částice Cellactose 80® cit. 25

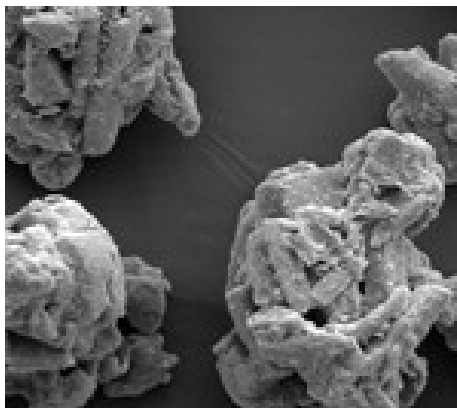
5.2.4 DISINTEQUIK™

Disintequik™, jehož výrobcem je americká společnost Kerry, je k dispozici ve 3 různých formách lišících se obsahem společně zpracovaných látek, použitím a technologií přípravy. V rámci této práce byl použit Disintequik™ ODT.

5.2.4.1 Disintequik™ MCC

Disintequik™ MCC je složen z 90 % monohydrátu α -laktosy a 10 % mikrokrytalické celulosy. Synergický účinek vzniklý kombinací těchto dvou složek zajišťuje lepší vlastnosti výsledného koprocessovaného pojiva. Zároveň odstraňuje problémy při mísení, což umožňuje získání výsledné směsi s rovnoměrným složením.²⁶

Díky vysoké schopnosti látky vázat na svůj povrch léčiva, je umožněn vznik tablet s nízkým obsahem účinných látek. Disintequik™ MCC se vyznačuje dobrou sypností, díky čemuž není narušena plynulost výrobního procesu. Tento koprocesovaný materiál má i velmi dobré vlastnosti týkající se lisovatelnosti. Tablety vyrobené z Disintequiku™ MCC vykazují vyšší pevnost než tablety vyrobené z prosté fyzikální směsi laktosy a mikrokrystalické celulosy.²⁶



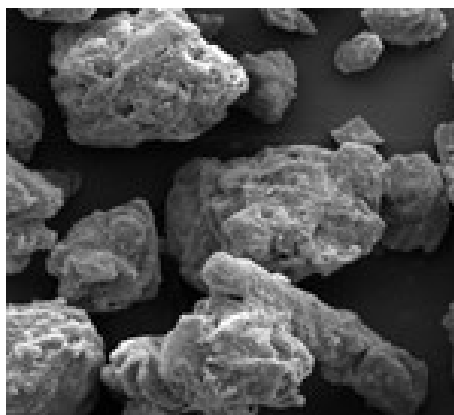
Obrázek 4: částice Disintequik™ MCC cit. 26

5.2.4.2 Disintequik™ MCC 25

Disintequik™ MCC 25 je složen ze 75 % monohydrátu α -laktosy a z 25 % mikrokrystalické celulosy. Primárně je tato směs určena k přímému lisování tablet. Disintequik™ MCC 25 nachází využití zejména v případech, kdy je požadovanými vlastnostmi tablet jejich pevnost a rychlá dezintegrace. Kombinace velmi dobré vazebné schopnosti laktosy a dezintegrace mikrokrystalické celulosy umožňují přípravu tablet i s velmi malým množstvím účinné látky a umožňují přípravu tablet bez předchozí granulace.²⁷

Vzhledem k tomu, že jde o relativně nové pojivo, jsou dostupné odborné publikace zabývající se zejména srovnáváním Disintequiku™ MCC 25 s jinými suchými pojivy. Studie publikovaná v červenci 2017 se zabývá porovnáváním Disintequiku™ MCC 25 a LubriTosy® (koprocesované pojivo existující ve 4 různých verzích, jejichž základ tvoří: anhydrát laktosy, sprejově sušená laktosa, mikrokrystalická celulosa a mannitol. Tyto jednotlivé pomocné látky

jsou spoluzpracovány s glycerol monostearátem ve funkci kluzné látky). V této studii byl jako účinná látka použit diltiazem a cílem bylo vylisování tablet s nejrychlejším rozpadem. Z výsledků vyplývá, že pro vylisování těchto tablet bylo nejvhodnější použití Disintequiku™ MCC 25 v koncentraci 4 %, jelikož daná tableta se rozpadla za 30 s a během 15 min došlo k uvolnění 99,88 % léčiva.²⁸



Obrázek 5: částice Disintequik™ MCC 25 cit. 27

5.2.4.3 Disintequik™ ODT

Disintequik™ ODT je složen z monohydrátu α -laktosy, sprejově sušeného mannitolu, monohydrátu dextrosy a povidon. V rámci této práce je tak posledním z testovaných koprocesovaných látek, které mají ve svém složení laktosu. Toto pojivo je určeno k přímému lisování. Od předchozích dvou poжив se Disintequik™ ODT liší nejen obsahem přítomných pomocných látek, ale zejména v použití. Tato směs byla navržena tak, aby se primárně dispergovala v ústech namísto polykání tablet a bylo tak možné tabletu užívat bez vody. Vzhledem k tomu, že je směs určena pro výrobu tablet dispergovatelných v ústech, je možné do směsi před vylisováním přidat sladidlo, případně ochucovadlo.²⁹

Tablety vylisované z Disintequiku™ ODT mají oproti fyzikální směsi obsažených látek rychlejší rozpad. Obsahová stejnoměrnost těchto tablet je dosažena vysokou schopností látky vázat na svůj povrch léčiva, která jsou v tabletovině v nízkém procentuálním zastoupení.²⁹

5.2.5 LUDIFLASH®

První pomocnou látkou, která ve svém základu neobsahuje laktosu, nýbrž mannitol, je Ludiflash® od německé firmy BASF. ³⁰

Ludiflash® je nejčastěji využíváný při výrobě tablet dispergovatelných v ústech, jelikož mezi jeho největší přednosti patří rychlý rozpad vylisovaných tablet. Jak již bylo předesláno, toto pojivo není tvořeno laktosou, ale obsahuje 90 % D-mannitolu, 5 % krosповidonu, 5 % polyvinylacetátu a malé množství povidonu. ³⁰

Organolepticky je Ludiflash® bílý prášek sladké chuti s drobnými zrnky, který se vyznačuje velmi dobrou sypností. Je velmi málo hygroskopický, což zajišťuje dobrou stabilitu vylisovaných tablet a s tím spojenou stabilitu obsažené účinné látky. Majoritní mannitol ve směsi působí jako rychle rozpustné plnivo sladké chuti, minoritně zastoupený krosповidon slouží jako rozvolňovadlo a polyvinylacetát zastává funkci hydrofobního pojiva. Vzhledem k obsahu polymerů krosповidonu a polyvinylacetátu není pojivo kompletně rozpustné ve vodě ani v organických rozpouštědlech. Mezi jeho výhody patří zlepšení sypnosti, lisovatelnosti, pevnosti a stability. Z pohledu klinické farmacie pak zlepšuje compliance pacienta (zejména geriatrických a dětských pacientů), protože je možné tabletu spolknout i bez zapíjení vodou. ^{30, 31, 32}

Základní parametry této látky jsou:

- sypná hustota: 0,53 g/ml
- setřesná hustota: 0,64 g/ml
- průměrná velikost částic: 180 μm
- sypný úhel: 35,7°

Tato vysoce funkční pomocná látka je vhodná pro přímé lisování. V případě potřeby ji lze použít i při vlhké granulaci. Metoda přímého lisování je však upřednostňovaná, a to vzhledem ke snadnější realizaci a šetrnějšímu vlivu na aktivní složky během přímé komprese. ^{32, 33, 34}

5.2.6 SMARTEX QD-50®, SMARTEX QD-100®

Posledními dvěma koprocesovanými látkami, jimiž jsme se v rámci této práce zabývali, jsou pojiva od japonské firmy Shin-Etsu Chemical Company: SmartEx QD-50® a SmartEx QD-100®. Stejně jako u předchozích látek, jde i v tomto případě o bílou, sypkou směs bez zápachu, navíc díky mannitolu má SmartEx sladkou chuť.³⁵

Z chemického hlediska se tato dvě pojiva ničím neliší, složení je stejné v obou případech: D-mannitol ve funkci plniva, hydroxypropylcelulosa s nízkým počtem substituentů jako rozvolňovadlo a polyvinylalkohol, který má ve směsi funkci pojiva.²⁷ Hlavní parametr, který SmartEx QD-50® a SmartEx QD-100® rozlišuje, je velikost částic. Výrobce u těchto dvou velikostí uvádí tyto přednosti:³⁶

- **SmartEx QD-50®**: malá velikost částic pro rychlejší rozvolňování.
- **SmartEx QD-100®**: větší velikost částic pro vyšší stlačitelnost.

Další rozdíly mezi těmito dvěma pojivy jsou shrnuty v následující tabulce:

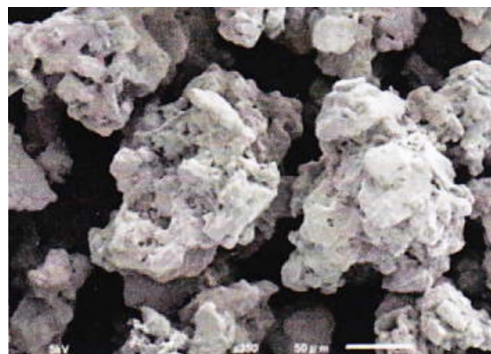
Tab. č. 3: Rozdíly mezi pojivy SmartEx QD-50® a SmartEx QD-100®³⁷

SmartEx®	QD-50	QD-100
Průměrná velikost částic (µm)	57	86
Sypná hustota (g/ml)	0,45	0,44
Setřesná hustota (g/ml)	0,61	0,55
Sypný úhel (°)	38	37

Mezi hlavní výhody pojiva SmartEx® uváděné výrobcem patří vysoká stlačitelnost, díky které je tato směs vhodná jako pomocná látka pro ty účinné látky, které jsou málo nebo špatně stlačitelné. Díky rychlému rozvolnění tablety (méně než 30 s) se využívá především pro výrobu orodisperzních tablet, případně tablet s okamžitým uvolněním dané účinné látky. Důvodem pro výběr tohoto pojiva jako pomocné látky do tablet rozpustných v ústech může být i jeho (výrobcem uváděná) dobrá chuť a jemný pocit v ústech po rozpuštění tablety. SmartEx® má dobré tokové vlastnosti, a proto je možné vyrobit tablety s pouze malými odchylkami. Vzhledem k poměrně vysoké stabilitě směsi lze docílit tablet, které si jsou schopny zachovat svou pevnost i ve vlhčím prostředí.^{36, 37}



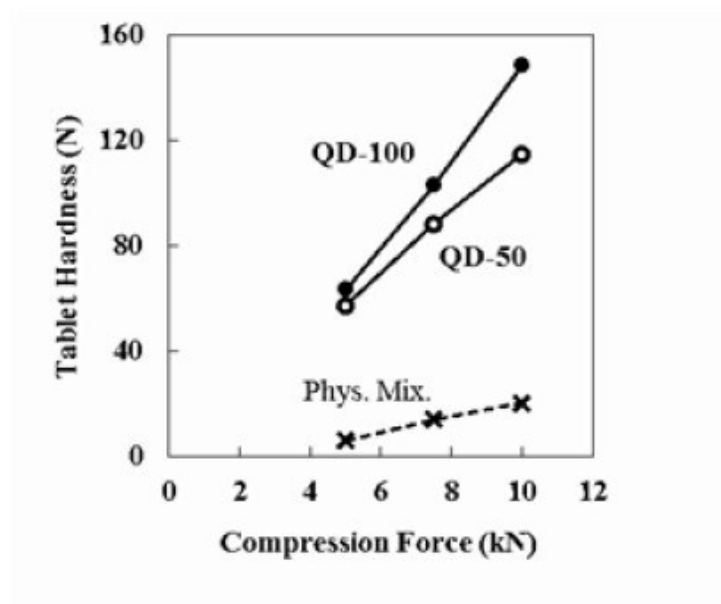
**Obrázek 6: SmartEx QD-50®,
zvětšení 300x cit. 37**



**Obrázek 7: SmartEx QD-100®,
zvětšení 600x cit. 37**

Hirama, Maruyama a Obara ve své studii testovali vlastnosti tablet dispergovatelných v ústech získaných přímým lisováním z koprocesovaných materiálů SmartEx QD-50® a SmartEx QD-100®, a to v porovnání s tabletami vylisovanými z prostých fyzikálních směsí jednotlivých složek obsažených v těchto společně zpracovaných suchých pojivech. K těmto pomocným látkám byla přidána účinná látka paracetamol v koncentraci 10 %. Bylo zjištěno, že pevnost tablet vylisovaných ze směsi SmartEx QD-50® a SmartEx QD-100® byla významně větší než u tablet vylisovaných z prosté fyzikální směsi. Dále autoři testovali čas rozpadu tablet. Podmínky studie byly nastaveny tak, aby byla vždy zachována stejná pevnost zkoumaných tablet. Vzhledem k tomu, že nebylo možné dosáhnout požadované pevnosti tablet vylisovaných z prosté fyzikální

směsi, bylo nutné tuto směs nahradit sprejově sušeným mannitolem. Bylo zjištěno, že koprocesovaný SmartEx® vykazoval rychlejší rozpad tablet než fyzikální směs (případně mannitol).³⁸



Obrázek 8: Graf závislosti pevnosti tablet na lisovací síle u tablet vylisovaných ze SmartEx® a fyzikální směsi cit. 38

5.3 METODY PŘÍPRAVY SPOLEČNĚ ZPRACOVANÝCH POMOCNÝCH LÁTEK

Metod přípravy společně zpracovaných látek je několik. Nejčastěji je však využívána metoda sprejového sušení, a to z důvodu jednoduché kontroly vznikajících částic a ovlivnění jejich vlastností. Vlastnosti výsledného koprocesovaného pojiva závisí kromě složení i na metodě přípravy.

5.3.1 SPREJOVÉ SUŠENÍ

Jak již bylo zmíněno výše, koprocesované materiály jsou nejčastěji připravovány procesem tzv. sprejového sušení. Jedná se o proces sušení, který se využívá při výrobě sušených prášků s širokou škálou využití, např. v potravinářském průmyslu, zemědělství (hnojiva) a velké zastoupení má právě ve farmaceutickém průmyslu.¹

Tato výrobní technologie nabyla na popularitě zejména v posledních letech. Sprejové sušení je proces zahrnující formování a sušení. Z toho důvodu je tato metoda velmi vhodná zejména pro produkci pevných látek v prášku, granulích, případně aglomerátech z tekutých surovin, jakožto výchozích produktů. Požadavky na kvalitu konečného produktu jsou přísné, musí být splněny zejména parametry týkající se distribuce velikosti částic, obsahu zbytkové vlhkosti, tvaru částic a objemové hmotnosti.³⁹

Principem sprejového sušení je vpravení výchozího roztoku (případně suspenze) do rozprašující trysky. Ta výchozí látku rozprašuje do sušící komory, kde díky přítomnosti horkého vzduchu dojde k vypařování kapaliny, a tím k „vypadnutí“ pevných částic. Tento produkt tvoří aglomeráty pevných částic, které mají sférický tvar, jsou porézní a mají přibližně stejnou velikost, která je dána parametry sušícího přístroje. Látky s nedokonalou, amorfní strukturou, jsou pak získávány postupem rychlého zchlazení s velkou mírou krystalizace. Vznikající poruchy krystalové mřížky mají za následek vysokou deformaci a dobrou vazebnou tendenci částic. Z toho důvodu se amorfní látky připravené rychlým zchlazením a rychlou krystalizací nejčastěji využívají jako pojiva.

Sušený prášek vzniklý sprejovým sušením je následně separován proudem vzduchu a shromažďován. Atomizér, kterým se do procesu sprejového sušení přivádí výchozí roztok, je ve formě rotačního atomizéru (tvar kola), popř. trysky. Odpařování přebytečné vlhkosti z roztoku a formování nových suchých částic je kontrolováno monitorováním teploty a proudění vzduchu. Vzniklé suché částice jsou nepřetržitě odváděny ze sušící komory do sběrné nádoby. Podmínky výroby sprejovým sušením se volí dle požadovaných vlastností výsledného produktu. ^{40, 41}

VÝHODY SPREJOVÉHO SUŠENÍ

Jak již bylo uvedeno výše, sprejové sušení je nejčastější metodou výroby koprocesovaných materiálů. Nejvýznamnější výhody této metody jsou uvedeny níže: ^{40, 41}

- Celý výrobní proces může probíhat za aseptických podmínek, což je pro farmaceutický průmysl žádoucí vlastnost.
- Lze vytvářet produkty pro různá průmyslová odvětví, nejen pro farmacii.
- Sprejové sušení je velmi rychlá metoda přípravy. Sušení v sušící komoře, kdy je odstraněna většina vlhkosti, trvá jen několik sekund.
- Systém je plně automatizovaný, což umožňuje konání několika výrobních kroků současně.
- Ačkoli je používání roztoků nejsnadnější, není nezbytně nutné. Jako výchozí látku lze použít i pasty, gely a suspenze, které se dají pumpovat a vytvářejí tak požadované kapičky.
- Díky možnosti regulace teploty lze tímto způsobem připravovat i látky citlivé na teplo.
- Výrobce může přesně kontrolovat velikost výsledných částic.

NEVÝHODY SPREJOVÉHO SUŠENÍ

Tak, jako každý výrobní proces, má i sprejové sušení nějaké nevýhody. Tato negativa jsou uvedena níže: ^{40, 41}

- Vysoké pořizovací náklady sušícího zařízení.
- Dané zařízení dosahuje velkých rozměrů a vzhledem k tomu, že ke svému chodu potřebuje i periferní zařízení, je tento komplex náročný na prostor.
- Jde o energeticky náročný proces.

5.3.2 FLUIDNÍ SPREJOVÁ GRANULACE

Během této metody přípravy, známé též pod zkratkou *FBSG* (Fluid Bed Spray Granulation), dochází k atomizaci roztoku jedné z pomocných látek, která je následně nastříkována na částice druhé pomocné látky. Tato směs je následně sušena. Výsledným produktem je koprocesované pojivo složené z granulí společně zpracovaných látek. ⁴²

5.3.3 VLHKÁ GRANULACE

Do suché práškové směsi výchozích látek se přidá kapalná složka (vlhčivo). Po smísení těchto dvou složek dochází ke vzniku granulí, které se formují do požadovaného tvaru a velikosti protlačením vlhkého granulátu přes pevná síta. Poté je vzniklý granulát sušen. Výhodou této metody jsou relativně nízké náklady na provedení, navíc není náročná na přístrojové vybavení – vlhkou granulaci lze provést v mixérech, hnětačkách, míchačích, apod. Nevýhodou této metody je nemožnost jejího využití pro přípravu koprocesovaných materiálů obsahujících látky citlivé na vlhkost a teplo. Další nevýhodou je časová náročnost této metody, která je způsobena nutností sušení vlhkého granulátu. ⁴²

5.3.4 SUCHÁ GRANULACE VÁLCOVÝMI KOMPAKTORY

Tato metoda je vhodná zejména pro přípravu látek citlivých na vlhkost. Na rozdíl od vlhké granulace (které je částečně podobná) nedochází k přidávání kapalných složek. Principem této metody je tvorba agregátů smísením práškové směsi výchozích látek. Vzniklá směs je za vysokého tlaku stlačena dvěma rotujícími válci za vzniku slisovaného pásu materiálu. Ten je následně rozdrobněn na granulátová zrna.⁴²

5.3.5 TERMOPLASTICKÁ GRANULACE

Metoda termoplastické granulace (granulace tavením) spočívá ve smísení a homogenizaci výchozích pomocných látek s vhodným tuhým pojivem, které má nízkou teplotu tání. Tato směs je poté roztavena a kontinuálně promíchávána za vzniku aglomerátů. Díky ochlazení taveniny a prosetí přes síta jsou získávána zrna požadované velikosti.⁴²

5.3.6 VÁLCOVÉ SUŠENÍ

Principem válcového sušení je příprava roztoku nebo suspenze látek určených ke společnému zpracování s následným sušením pomocí válcového sušiče. Během této metody přípravy je důležité udržení konstantní sušící teploty. Za dodržení tohoto předpokladu jsou následně z daného suchého pojiva získávány tablety požadované pevnosti.^{42, 43}

5.3.7 CO-PRECIPTACE

Tato metoda (též známá jako spolusrážení) může být doplněna nebo provedena dalšími technikami, jako jsou např. vlhká či suchá granulace, sprejové sušení, mrazové sušení, změna pH nebo prosté smísení roztoků. Během této metody dojde ke vzájemnému vysrážení částic z výchozích dvou či více složek s následnou finální úpravou produktu (například sušení).^{42, 43}

5.3.8 CO-TRANSFORMACE

Při této metodě přípravy jsou částice jedné z pomocných látek dočasně „otevřeny“ pomocí zahřívání, případně přidáním rozpouštědla. V dalším kroku se přidává druhá pomocná látka. Dojde tak k inkorporaci jedné látky do částic druhé, čímž je možné dosáhnout vylepšení vlastností, jako je například lisovatelnost.^{42, 43}

5.3.9 MLETÍ

Prvním krokem při této metodě přípravy koprocesovaných materiálů je vytvoření suspenze výchozích látek. Tato suspenze je následně mleta v mlýnech. Ty mohou být použity kulové, válcové, tryskové, kladivové, apod. Během mletí dané suspenze v mlýnu jsou částice homogenizovány a dochází k redukci jejich objemu. Výsledný produkt je poté sprejově nebo jinak sušen. Výhodou této metody je možnost použití vysokých tlaků ve velkém teplotním rozmezí, což umožňuje vznik částic různých velikostí (50 – 1000 μm).^{42, 43}

5.3.10 EXTRUZE TAVENINY

Extruze taveniny (též *hot-melt extruze*) je vhodná pro přípravu koprocesovaných látek s většími rozměry částic. Základním předpokladem je nízký bod tání výchozích pomocných látek. Ty se poté mísí, homogenizují a nakonec taví. Tavenina je protlačována skrz pevné síto a následně zchlazena. Válcovité provazce se poté rozlámou na menší fragmenty a dosuší se. Vzhledem k tomu, že při této metodě není nutno přidávat do sypké směsi kapalnou složku, snižuje se tak riziko mikrobiální kontaminace. Vzniklé produkty jsou termodynamicky stabilní. Negativem této metody je zejména nemožnost využití tohoto postupu přípravy u termolabilních látek.^{43, 44}

5.4 PERORÁLNÍ TABLETY DISPERGOVATELNÉ V ÚSTECH (ODT)

5.4.1 CHARAKTERIZACE ODT

Perorální tablety dispergovatelné v ústech (též ODT) jsou lékovou formou, která zaznamenává v posledních letech čím dál větší oblibu nejen mezi pacienty, ale i mezi předepisujícími lékaři. Před více než 15 lety se tato léková forma postupně vyvinula z tablet bukálních, sublingválních a z pastilek. Tyto neobalené tablety jsou charakteristické tím, že se vkládají na jazyk, kde dochází k rychlému samovolnému rozpadu bez nutnosti příjmu tekutiny. Po rozpadu tablety dojde v ústech za pomoci slin k vytvoření roztoku či suspenze, které již pacient bez problémů spolkne. Dle Evropského lékopisu by rozvolnění tablety v ústech mělo nastat do 3 minut, za ideální dobu je však považována méně než 1 minuta. ODT se nejčastěji připravují *lyofilizací*, při které dochází za sníženého tlaku k odstranění vlhkosti sublimací ze zmrzlé tabletoviny, případně jsou tyto tablety často získávány *přímým lisováním*.^{45, 46}

Nejčastěji jsou v této lékové formě podávána léčiva zejména ze skupiny antimigrenik, psychofarmak, analgetik-antipyretik, antiemetik nebo antagonistů H₂ receptorů. U těchto lékových skupin je možnost podání bez zapíjení, velmi žádoucí, jelikož je tím zabráněno případnému vyzvracení léčiva.⁴⁵

Jak již bylo zmíněno výše, ODT není nutné zapíjet, a proto jsou vhodné zejména pro pacienty s polykacími obtížemi (onkologičtí pacienti, pacienti s různými formami dysfagie), pro děti, seniory, pacienty s mentální dysfunkcí, případně je tato léková forma vhodná pro psychiatrické pacienty, kteří mají občas sklony k ukrývání tablet pod jazyk, aby je nemuseli polykat. ODT jsou oblíbenou lékovou formou také u cestujících pacientů, kteří nemají permanentně přístup k vodě, případně u pacientů s psychickým blokem z polykání tablet. Na druhou stranu jsou tyto tablety nevhodné u pacientů, kteří mají sníženou tvorbu slin – např. z důvodu užívání anticholinergních léčiv či onemocnění.^{45, 47}

Při rozpadu ODT v ústní dutině dochází k uvolňování účinné látky, která se začíná již skrz bukalní sliznici vstřebávat do systémového krevního řečiště. Tím tak dochází k částečnému obejití first-pass efektu, což zvyšuje biologickou dostupnost léčiva, a to zejména nerozpustných a hydrofobních účinných látek. Díky této výhodné vlastnosti ODT může docházet ke snížení množství podávaných léčiv, a tím i ke snížení rizika vzniku nežádoucích účinků léčivých přípravků.^{45, 47, 48}

Hlavním problémem u této lékové formy je poměrně obtížné maskování chuti účinných látek. Většina léčivých substancí má totiž hořkou chuť, která je pro pacienty velmi nepříjemná. Léčiva neutrální chuti je možné snadno chuťově pozměnit za použití vhodných pomocných látek, nebo chuť ODT zlepšit výběrem koprocesovaného pojiva, které bude obsahovat např. mannitol, čímž tabletě dodá sladkou chuť. Maskování výrazně hořké či jinak nepříjemné chuti značně komplikuje celý proces výroby a náklady na výrobu orodisperzních tablet s těmito účinnými látkami pak výrazně stoupají.

Tablety dispergovatelné v ústech jsou kvůli nutnosti rychlého rozpadu porézní křehké výlisky, se kterými se (i vzhledem k nízké pevnosti) poměrně obtížně zachází. Tato nevýhoda je patrná zejména při balení, transportu či manipulaci. Aby bylo dosaženo rychlého rozpadu tablety v ústní dutině, musí být ODT optimálně pevné a porézní. Vhodná porozita umožňuje snadnější pronikání vody do tablety, což je podstatou jejího rozvolnění. Pokud by byla mechanická pevnost tablet vyšší a porozita nižší, docházelo by ke zpomalení rychlosti rozpouštění.⁴⁸

5.4.2 POMOCNÉ LÁTKY PRO PŘÍPRAVU ODT

PLNIVA

Plniva jsou pomocné látky, které umožňují samotné vylišování tablet. Většinou je obsah účinných látek v tabletě natolik malý, že by nebylo možné tabletu zformovat, a tak je nutné přidání plniv, díky kterým je získání tablet požadované velikosti možné. Pro lisování ODT jsou nejčastěji jako plniva voleny

cukerné látky vyznačující se vysokou rozpustností ve vodě a příznivými chuťovými vlastnostmi. Jako plniva jsou často využívány mannitol, laktosa, sacharosa nebo fosforečnan vápenatý.⁴⁹

POJIVA

Tyto pomocné látky jsou do tabletoviny přidávány z důvodu jejich schopnosti udržet strukturu tablety pohromadě. Správný výběr pojiva (případně jejich kombinace) jsou důležitými faktory pro dosažení celistvosti a stability tablet. Použití pojiv má také vliv na rychlost rozvolňování tablety. Jako pojiva se nejčastěji používají škrob, želatina a polymery celulosy.⁴⁹

ROZVOLŇOVADLA

Rozvolňovadla jsou látky, které jsou do tabletoviny přidávány za účelem podpoření rozpadu tablety ve vodném prostředí. Tablety se rozpadají na menší fragmenty, což usnadňuje pronikání vlhkosti do struktury tablety a dochází tak k lepšímu a rychlejšímu rozpadu. Mechanismem působení rozvolňovadel je nejčastěji bobtnání, kterým tyto látky zvětšují svůj objem a dochází tak k narušení struktury tablety s jejím následným rozpadem. Jako rozvolňovadla pro ODT se nejčastěji používá sodná sůl karboxymethylškrobu či sodná sůl kroskarmelosy.⁴⁹

EMULGÁTORY

Tyto pomocné látky se v tabletovině podílí na udržení stability tablet a na zvýšení biologické dostupnosti. Tabletovina je často tvořena ze směsi obtížně mísitelných látek, což je z hlediska výsledné stability problematické a přidání emulgátorů je tak v mnohých případech nezbytné. Jako emulgátor může být použit např. lecitin.^{50,51}

KLUZNÉ LÁTKY

Kluzné látky jsou do tabletoviny přidávány, aby snižovaly sílu potřebnou k vysunutí vylisované tablety z matrice, případně aby zabránila ulpívání tabletoviny na lisovacích trnech. Bez těchto pomocných látek by při vysunování tablet z matrice mohlo docházet k poškozování lisovacích trnů a k narušování

struktury samotných tablet. Tento jev by měl za následek ovlivnění pevnosti, doby rozpadu a rozpouštění tablet. Jako kluzná látka při výrobě ODT je nejčastěji používán stearan hořečnatý.⁵¹

KORIGENCIA CHUTI

Jak již bylo výše zmíněno, účinné látky mají často hořkou či jinak nepříjemnou chuť. Zejména u tablet rozpustných v ústech je pak důležité tuto nevýhodu maskovat. Proto jsou do tabletoviny přidávána korigencia chuti, která podstatně zpříjemňují chuťové vjemy pacientů při užívání léčiva a zejména u dětí pak výrazně zvyšují compliance. Jako korigencia jsou často využívány látky se sladkou chutí, jako např. aspartam nebo cukerné alkoholy.⁵¹

6 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

6.1 POUŽITÉ SUROVINY

Jako suroviny pro provedení experimentální části této práce byly použity koprocesované látky. Pro úplnost jsou tyto pomocné látky shrnuty v následující tabulce. Čísla šarží jednotlivých surovin nebyla k dispozici.

Tab. č. 4: Koprocesované látky použité v rámci této práce

Obchodní název	Složení	Výrobce
Starlac®	85 % laktosy monohdrátu + 15 % bílého kukuřičného škrobu	Meggle GmbH & Co. KG, Německo
Combilac®	70 % laktosy monohdrátu + 20 % mikrokystalické celulosy + 10 % nativního kukuřičného škrobu	Meggle GmbH & Co. KG, Německo
Cellactose 80®	75 % laktosy monohdrátu + 25 % práškové celulosy	Meggle GmbH & Co. KG, Německo
Disintequik™ ODT	monohdrát α -laktosy + sprejově sušený mannitol + monohdrát dextrosy + povidon.	Kerry, USA
Ludiflash®	90 % D-mannitolu + 5 % krosopovidonu + 5 % polyvinylacetátu + malé množství povidonu.	Meggle GmbH & Co. KG, Německo
SmartEx QD-50®	D-mannitol + hydroxypropylcelulosa + polyvinylalkohol	Shin-Etsu Chemical Company, Japonsko
SmartEx QD-100®	D-mannitol + hydroxypropylcelulosa + polyvinylalkohol	Shin-Etsu Chemical Company, Japonsko

6.2 POUŽITÉ PŘÍSTROJE A ZAŘÍZENÍ

Analytické váhy AND HR-120

Výrobce: A&D Company, Japonsko

Váživost do 120 g, přesnost 0,0001 g

Lisovací set Adamus HT

Výrobce: Machine Factory Group, Polsko

Skládá se z matrice, horního lisovacího trnu, dolního trnu a zarážky pro udržení polohy dolního lisovacího trnu.

Lisovací přístroj/přístroj na vytlačování tablet T1-FRO 50 Zwick/Roell

Výrobce: Zwick GmbH & Co., Německo

Plynový (heliový) pyknometr AccuPyc II 1340

Výrobce: Micromeritics, USA

Přístroj pro měření rozměrů a drtící síly Tablet Tester 8M

Výrobce: Dr.Schleuniger Pharmatron, Švýcarsko

Přístroj pro měření oděru tablet FT2

Výrobce: Sotax AG, Švýcarsko

Přístroj pro měření rozpadu tablet ZT 301

Výrobce: Erweka GmbH, Německo

6.3 POSTUP PRÁCE

Experimentální část se skládala ze dvou hlavních bodů: přípravy tablet a následných zkoušek, v rámci kterých se testovaly vlastnosti těchto tablet. Bylo testováno 7 různých koprocesovaných materiálů, ze kterých byly lisovány tablety. Každá látka byla lisována třemi různými lisovacími silami: 3 kN (odpovídá 78 MPa), 5 kN (odpovídá 130 MPa) a 7kN (odpovídá 182 MPa). Každou lisovací silou bylo vylisováno 60 tablet (= 1 vzorek), tzn. celkově bylo v rámci této práce vylisováno 1 260 tablet.

6.3.1 PŘÍPRAVA TABLET

Na každou tabletu bylo naváženo na analytických vahách 200 ± 1 mg daného koprocesovaného pojiva. Navážená směs byla vsypána do matrice lisovacího setu o průměru 7 mm na spodní lisovací trn, který byl v dolní části zajištěný ocelovým válcem, horní část matrice pak byla uzavřena horním lisovacím trnem. Tablety byly lisovány rychlostí 0,5 mm/s. Po vylisování byly odstraněny obě spodní části – ocelový pojistný válec i dolní lisovací trn a vyvinutím mechanické síly na horní trn byla získána výsledná tableta. Po vylisování byly tablety před samotným testováním skladovány minimálně 24 hodin v polyetylenových sáčcích.

Všechny zkoušky byly provedeny pro každý ze vzorků.

6.3.1.1 Energetické hodnocení lisovacího procesu

Pro energetické hodnocení lisovacího procesu byl použit záznam Síla-dráha. Během lisování program zaznamenával energie:

E₁: energie spotřebovaná ke tření a přeuspořádávání částic během předlisování

E₂: energie uložená v tabletě spotřebovaná k plastické deformaci

E₃: energie uvolněná během dekomprese

Tyto E byly použity pro výpočet plasticity (%) dle vzorce: ⁵²

$$PL = 100 \frac{E_2}{E_2 - E_3} \quad (1)$$

6.3.2 HODNOCENÍ TABLET

6.3.2.1 Hmotnostní stejnoměrnost tablet

Z každého vzorku bylo náhodně vybráno 20 tablet, které byly zváženy na analytických vahách, a jejich hmotnost byla zaznamenána do laboratorního protokolu.

Ze získaných hodnot byl vypočítaný průměr a směrodatná odchylka.

6.3.2.2 Rozměry tablet, drtící síla

Drtící síla a rozměry tablet byly měřeny u 10 tablet na přístroji určeném pro měření těchto parametrů. Z těchto hodnot byla následně vypočítána radiální pevnost dle vzorce: ⁵³

$$RP = 100 \frac{2 * F}{\pi * d * h} \quad (2)$$

kde RP je radiální pevnost [MPa], F je drtící síla [N], d je průměr tablety [mm] a h je výška tablety [mm].

Ze získaných výsledků byl vypočítaný průměr a směrodatná odchylka.

6.3.2.3 Rozpad tablet

V rámci této zkoušky se zjišťovala doba rozpadu 6 náhodně vybraných tablet v přístroji určeném pro toto měření. Tablety byly vloženy do košíčku se 6 oddělenými otvory se síťovým dnem. Tento košíček s tabletami byl vnořen do kádinky o celkovém objemu 1000 ml, přičemž množství destilované vody o teplotě $37^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ bylo 750 ml. Měřil se čas, za který na sítku v každém ze šesti otvorů nebyl patrný žádný nerozpadnutý pevný zbytek tablety.

Ze získaných výsledků byl vypočítaný průměr a směrodatná odchylka.

6.3.2.4 Pyknometrická hustota tablet

Zkouška měření hustoty byla prováděna v plynovém (heliovém) pyknometru. Do hliníkového válce pro umístění zkoušeného vzorku byly naváženy tablety o celkové hmotnosti přibližně 4,5 – 5,0 g. Poté byl válec s tabletami vložen do pyknometru, byla zadána (na desetiny miligramu) přesná hmotnost vzorku a za laboratorní teploty bylo spuštěno měření.

Ze získaných výsledků byl vypočítán průměr a směrodatná odchylka.

6.3.2.5 Oděr tablet

V této zkoušce bylo naváženo minimálně 6,5 g tablet, které se štětcem zcela odprášily a byly vloženy do bubnu příslušného zkoušejícího přístroje. Jeden cyklus měření měl 100 otáček, kdy se buben přístroje otáčel rychlostí 25 ot./min po dobu 4 minut. Po uplynutí této doby se zakoušené tablety vysypaly, opět odprášily, odstranily se jejich případné odlomené části. Zbytek takto očištěného vzorku byl opět zvážen a následně vypočítán oděr v procentech.

6.3.2.6 Nasákavost tablet

Poslední zkouškou byla nasákavost tablet, během které byly měřeny 4 parametry: hmotnost suché tablety, hmotnost mokré tablety, čas, za který se roztok prosákl zkoušenou tabletou tak, že tento roztok byl poprvé viditelný na horní straně tablety a čas, za který se nasákla celá tableta. Jako zkoušející roztok byl použit vodný roztok modrého barviva.

Z každého vzorku bylo zkoušeno 5 tablet. Tablety byly vždy jednotlivě zváženy a jejich hmotnosti zaznamenány. Zkoušená tableta byla vložena na (modrým roztokem nasáknutou) houbičku (5 x 5 cm), která byla umístěna v Petriho misce. Objem použitého barevného roztoku pro provedení zkoušky byl 15 ml. Po položení tablety na povrch houbičky byly spuštěny stopky a odečítal se čas. Byly zaznamenány 2 časové údaje dle kritérií uvedených v odstavci výše. Po kompletním nasáknutí byla tableta přenesena na celofánový podklad a znovu zvážena.

Hmotnost suché tablety byla označována jako m_0 , hmotnost nasáknuté tablety pak byla označena jako m_1 . Z těchto hodnot byla následně vypočítána hodnota nasákavosti (WA) udávaná v %, a to dle vzorce:

$$WA = 100 \frac{m_1 - m_0}{m_0} \quad (3)$$

Ze získaných výsledků byl vypočítaný průměr a směrodatná odchylka.

6.3.3 STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ VÝSLEDKŮ

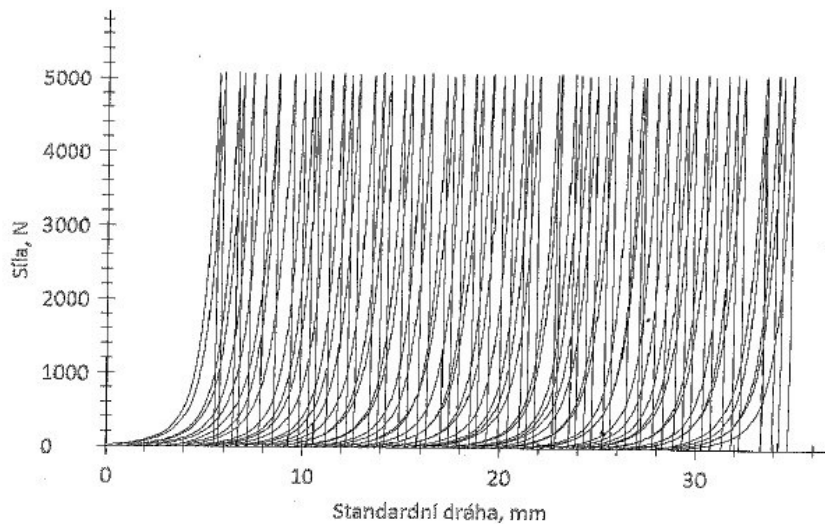
Proces lisování a vytlačování tablet byl zaznamenáván řídicím softwarem testXpert V. 9.01. Tabulky a grafy byly vytvořeny v programu Microsoft Excel. V případě nejasných rozdílů mezi hodnotami byl pro statistické hodnocení výsledků použit t-test s hladinou významnosti $p = 0,05$.

Pokud je p hodnota větší než 0,05, pak je rozdíl statisticky nevýznamný. Pokud je p hodnota menší než 0,05, pak je rozdíl statisticky významný.

Obrázek 9: Příklad protokolu lisování tablet: přední strana

Nr	Fmax. N	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E _{max} Nm	Elis Nm	EP %	PI %	h při Fmax mm	h při odlehčení mm
43	5086,47	10,530	3,306	0,535	14,37	3,84	73,27	86,07	106,10	106,38
44	5049,71	10,248	3,760	0,503	14,51	4,26	70,62	88,19	106,35	106,62
45	5048,20	9,052	4,097	0,497	13,65	4,59	66,34	89,19	106,38	106,64
46	5092,56	10,206	3,341	0,538	14,08	3,88	72,46	86,14	106,05	106,33
47	5088,15	10,248	3,373	0,540	14,16	3,91	72,37	86,19	106,09	106,38
48	5082,40	10,382	3,366	0,539	14,29	3,91	72,66	86,19	106,07	106,36
49	5075,95	10,202	3,392	0,533	14,13	3,92	72,22	86,43	106,12	106,40
50	5059,05	9,332	3,991	0,504	13,83	4,50	67,49	88,78	106,32	106,59
51	5090,93	10,228	3,387	0,541	14,16	3,93	72,25	86,24	106,09	106,38
52	5046,08	9,202	4,103	0,498	13,80	4,60	66,66	89,17	106,38	106,64
53	5079,41	10,305	3,411	0,524	14,24	3,93	72,37	86,67	106,12	106,40
54	5084,50	10,294	3,333	0,538	14,17	3,87	72,67	86,09	106,05	106,34
55	5046,24	9,161	4,133	0,499	13,79	4,63	66,42	89,23	106,33	106,59
56	5071,58	11,602	3,334	0,535	15,47	3,87	74,99	86,17	106,12	106,42
57	5046,88	9,382	4,101	0,499	13,98	4,60	67,10	89,15	106,38	106,66
58	5082,54	10,468	3,390	0,540	14,40	3,93	72,70	86,27	106,09	106,38
59	5056,04	9,291	4,000	0,503	13,79	4,50	67,36	88,84	106,37	106,64
60	5077,88	9,882	3,410	0,536	13,83	3,95	71,46	86,41	106,13	106,43

Grafické záznamy zkoušek:



Obrázek 10: Příklad protokolu lisování tablet: zadní strana

Statistika:

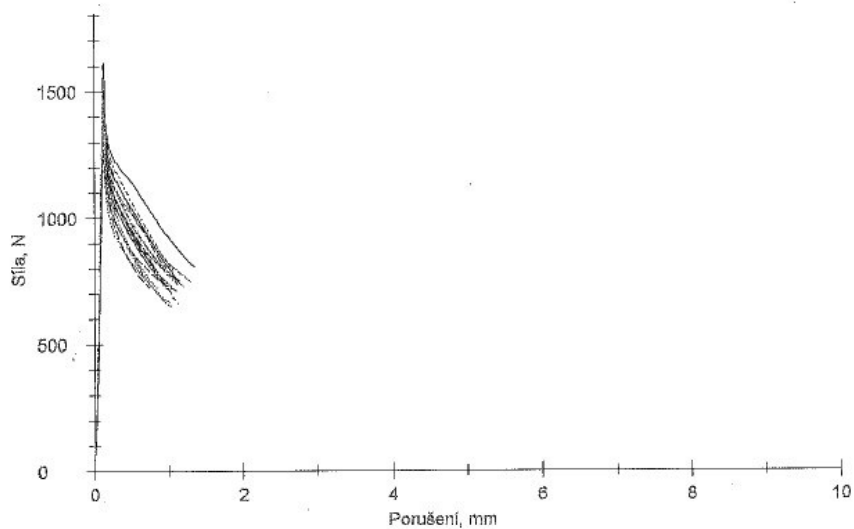
Série n = 60	Fmax. N	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E _{max} Nm	E _{lis} Nm	EP %	PI %	h při Fmax mm	h při odlehčení mm
x	5069,47	9,950	3,626	0,520	14,10	4,15	70,54	87,36	106,21	106,49
s	14,63	0,586	0,315	0,016	0,38	0,30	2,62	1,21	0,12	0,11
v	0,29	5,89	8,69	3,07	2,67	7,26	3,72	1,39	0,11	0,10

Obrázek 12: Příklad protokolu vytlačování tablet: zadní strana

Protokol

23.01.2018

Grafické záznamy zkoušek:



Statistika:

Série n = 18	d0 mm	Fmax. N	Lmax mm
x	7	1481,93	0,12
s	0,000	87,79	0,01
v	0,00	8,01	5,83

strana 2/2

7 VÝSLEDKY

7.1 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

E₁	energie spotřebovaná ke tření a přeuspořádání částic během předlisování [J]
E₂	energie uložená v tabletě spotřebovaná k plastické deformaci [J]
E₃	energie uvolněná během dekomprese [J]
EF	vytlačovací síla [N]
h	výška tablet [mm]
HS	hmotnostní stejnoměrnost [mg]
LT	lisovací tlak [MPa]
PH	pyknometrická hustota [g/cm ³]
O	oděr [%]
PI	plasticita [%]
R	rozpad [s]
T₁	čas, za který se roztok prosákl zkoušenou tabletou tak, že tento roztok byl poprvé viditelný na horní straně tablety [s]
T₂	čas, za který se nasákla celá tableta [s]
WA	nasákavost [%]

7.2 TABULKY

Tabulka č. 5: Parametry lisování laktosových koprocesovaných pojiv

	LT [MPa]	Starlac®	Combilac®	Cellactose®	Disintequik®
E₁ [J]	78	4,54 ± 0,95	6,33 ± 0,33	7,57 ± 0,55	3,21 ± 0,26
	130	8,18 ± 0,39	11,69 ± 0,50	13,18 ± 0,95	6,13 ± 0,53
	182	12,10 ± 0,57	17,68 ± 0,74	18,94 ± 1,52	9,39 ± 0,79
E₂ [J]	78	1,80 ± 0,07	2,58 ± 0,03	2,66 ± 0,09	1,79 ± 0,07
	130	2,86 ± 0,13	3,97 ± 0,12	4,00 ± 0,17	2,86 ± 0,12
	182	3,87 ± 0,19	5,00 ± 0,15	5,14 ± 0,23	3,82 ± 0,22
E₃ [J]	78	0,26 ± 0,02	0,25 ± 0,02	0,24 ± 0,01	0,23 ± 0,01
	130	0,57 ± 0,02	0,57 ± 0,02	0,57 ± 0,01	0,53 ± 0,01
	182	1,04 ± 0,03	1,05 ± 0,02	1,05 ± 0,02	1,00 ± 0,02
PI [%]	78	87,22 ± 0,60	91,12 ± 0,54	91,68 ± 0,47	88,64 ± 0,57
	130	83,37 ± 0,07	87,39 ± 0,62	87,57 ± 0,59	84,28 ± 0,78
	182	78,71 ± 1,03	82,64 ± 0,66	83,07 ± 0,81	79,19 ± 1,29
EF [N]	78	660,83 ± 178,19	536,86 ± 67,45	321,20 ± 23,39	663,21 ± 126,36
	130	550,44 ± 174,85	640,52 ± 190,95	671,07 ± 30,19	1382,64 ± 155,11
	182	729,23 ± 87,22	770,31 ± 69,05	680,31 ± 117,49	1821,12 ± 270,92

Tabulka č. 6: Parametry lisování mannitolových koprocesovaných pojiv

	LT [MPa]	Ludiflash®	SmartEx QD-50®	SmartEx QD-100®
E₁ [J]	78	3,82 ± 0,25	4,32 ± 0,17	5,20 ± 0,32
	130	7,64 ± 0,48	8,54 ± 0,30	9,95 ± 0,59
	182	11,80 ± 1,06	12,57 ± 0,39	14,72 ± 1,03
E₂ [J]	78	2,42 ± 0,17	2,33 ± 0,10	2,45 ± 0,14
	130	3,42 ± 0,39	3,50 ± 0,22	3,63 ± 0,32
	182	4,34 ± 0,68	4,52 ± 0,31	5,00 ± 0,62
E₃ [J]	78	0,21 ± 0,01	0,21 ± 0,01	0,21 ± 0,01
	130	0,54 ± 0,03	0,53 ± 0,01	0,52 ± 0,02
	182	1,03 ± 0,07	0,98 ± 0,02	0,98 ± 0,03
PI [%]	78	91,87 ± 0,89	91,71 ± 0,44	92,17 ± 0,57
	130	86,17 ± 2,37	86,88 ± 0,96	87,36 ± 1,21
	182	80,32 ± 4,33	82,06 ± 1,35	83,40 ± 2,12
EF [N]	78	407,94 ± 24,89	440,09 ± 16,91	683,62 ± 43,77
	130	663,53 ± 113,58	856,54 ± 14,61	1472,90 ± 43,36
	182	1122,80 ± 77,30	1235,19 ± 30,92	2056,62 ± 91,93

Tabulka č. 7: Výsledky měření vlastností laktosových koprocesovaných poživ

	LT [MPa]	Starlac®	Combilac®	Cellactose®	Disintequik®
HS [mg]	78	199,27 ± 0,93	197,66 ± 7,57	198,78 ± 1,47	198,64 ± 0,92
	130	197,73 ± 1,98	198,08 ± 2,75	199,14 ± 0,78	198,07 ± 0,83
	182	196,48 ± 2,57	198,93 ± 2,25	196 ± 4,35	197,35 ± 1,61
PH [g/cm³]	78	1,5348 ± 0,0012	1,5444 ± 0,0001	1,5509 ± 0,0004	1,4904 ± 0,0002
	130	1,5363 ± 0,0009	1,5432 ± 0,0039	1,5480 ± 0,0004	1,4907 ± 0,0002
	182	1,5382 ± 0,0011	1,5430 ± 0,0003	1,5466 ± 0,0002	1,4917 ± 0,0003
h [mm]	78	4,28 ± 0,06	4,41 ± 0,09	4,46 ± 0,11	4,32 ± 0,06
	130	3,99 ± 0,15	4,03 ± 0,09	4,11 ± 0,03	4,10 ± 0,04
	182	3,88 ± 0,05	3,83 ± 0,04	3,87 ± 0,04	3,95 ± 0,04
O [%]	78	4,79	2,86	1,83	3,02
	130	6,69	3,01	1,30	4,47
	182	5,07	0,83	3,20	4,90
R [s]	78	41,2 ± 4,3	21,0 ± 1,7	8,9 ± 0,9	39,0 ± 8,0
	130	44,8 ± 7,3	22,0 ± 2,8	17,5 ± 1,4	37,3 ± 5,0
	182	43,8 ± 9,5	33,8 ± 2,6	29,0 ± 8,1	37,5 ± 3,4

Tabulka č. 8: Výsledky měření vlastností mannitolových koprocesovaných poživ

	LT [MPa]	Ludiflash®	SmartEx QD-50®	SmartEx QD-100®
HS [mg]	78	197,66 ± 2,15	198,38 ± 1,02	198,98 ± 1,12
	130	196,15 ± 2,33	198,64 ± 0,99	198,51 ± 1,23
	182	197,67 ± 1,43	198,60 ± 1,12	199,66 ± 0,84
PH [g/cm³]	78	1,4503 ± 0,0002	1,4838 ± 0,0001	1,4827 ± 0,0002
	130	1,4509 ± 0,0002	1,4842 ± 0,0002	1,4839 ± 0,0001
	182	1,4506 ± 0,0002	1,4836 ± 0,0001	1,4834 ± 0,0002
h [mm]	78	4,41 ± 0,08	4,40 ± 0,03	4,51 ± 0,11
	130	4,08 ± 0,06	4,06 ± 0,04	4,09 ± 0,08
	182	3,94 ± 0,05	3,86 ± 0,05	3,90 ± 0,07
O [%]	78	0,92	1,85	3,86
	130	2,15	1,64	1,22
	182	1,77	3,02	1,27
R [s]	78	38,5 ± 1,5	12,5 ± 1,4	13,3 ± 1,6
	130	72,5 ± 17,5	12,8 ± 2,3	16,3 ± 2,58
	182	100,3 ± 9,9	14,0 ± 0,9	19,0 ± 1,4

Tabulka č. 9: Výsledky měření nasákavosti laktosových koprocesovaných poživ

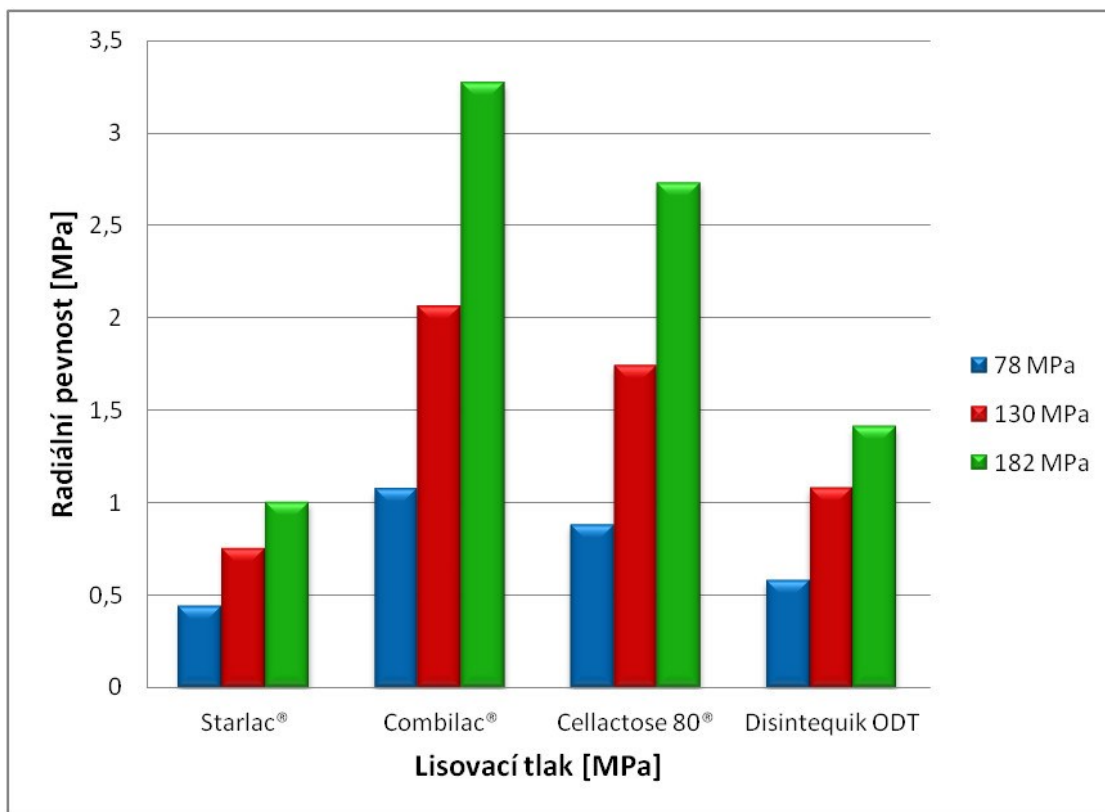
	LT [MPa]	Starlac®	Combilac®	Cellactose®	Disintequik®
T₁ [s]	78	8,8 ± 0,4	15,6 ± 0,9	7,4 ± 0,5	40,8 ± 10,8
	130	11,4 ± 1,5	15,4 ± 3,8	16,8 ± 2,9	41,2 ± 7,7
	182	8,8 ± 1,3	36,0 ± 20,6	58,2 ± 23,5	49,0 ± 19,9
T₂ [s]	78	11,4 ± 0,5	25,6 ± 3,1	13,0 ± 1,9	82,6 ± 8,6
	130	20,2 ± 4,8	38,8 ± 9,7	32,4 ± 3,2	85,8 ± 7,0
	182	17,4 ± 4,3	71,8 ± 33,0	99,0 ± 36,2	100,0 ± 19,8
WA [%]	78	36,57 ± 4,76	59,59 ± 1,20	93,76 ± 3,85	50,12 ± 3,10
	130	38,83 ± 2,87	66,28 ± 4,65	96,86 ± 3,03	57,98 ± 6,30
	182	37,42 ± 5,28	69,65 ± 2,49	101,13 ± 4,75	55,10 ± 3,27

Tabulka č. 10: Výsledky měření nasákavosti laktosových koprocesovaných poživ

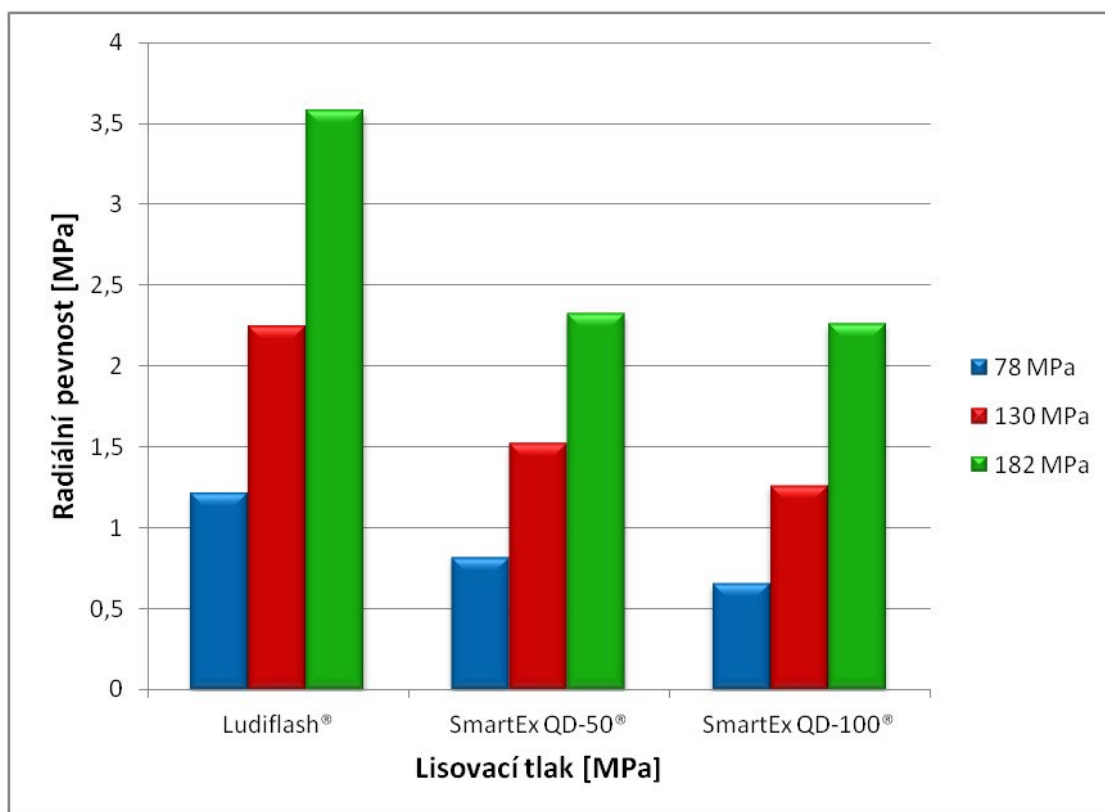
	LT [MPa]	Ludiflash®	SmartEx QD-50®	SmartEx QD-100®
T₁ [s]	78	13,2 ± 1,6	10,0 ± 1,2	15,6 ± 4,7
	130	15,0 ± 4,8	13,4 ± 1,8	26,0 ± 8,2
	182	17,7 ± 1,2	18,6 ± 2,3	36,6 ± 14,7
T₂ [s]	78	21,6 ± 1,5	13,0 ± 1,9	20,8 ± 5,2
	130	31,6 ± 9,5	19,6 ± 2,4	36,4 ± 9,3
	182	33,3 ± 2,9	28,2 ± 3,5	65,2 ± 18,6
WA [%]	78	66,05 ± 1,79	58,88 ± 3,15	70,16 ± 2,13
	130	66,10 ± 4,68	63,96 ± 3,15	75,56 ± 3,56
	182	54,62 ± 13,68	73,11 ± 2,03	77,88 ± 3,31

7.3 GRAFY

Graf č. 1: Závislost radiální pevnosti laktosových tablet na lisovacím tlaku



Graf č. 2: Závislost radiální pevnosti mannitolových tablet na lisovacím tlaku



8 DISKUZE

V rámci této práce byly hodnoceny koprocesované materiály, jejichž složení je uvedené v Tabulce č. 4. Pro lepší přehlednost získaných dat byly materiály rozděleny do dvou skupin: látky s obsahem laktosy (Starlac[®], Combilac[®], Cellactose 80[®], Disintequik[™] ODT) a látky s obsahem mannitolu (Ludiflash[®], SmartEx QD-50[®] a SmartEx QD-100[®]). Hodnocení koprocesovaných materiálů bylo vždy provedeno pro jednotlivé látky. Všechny testované materiály byly v teoretické části této práce blíže charakterizovány a výsledné tablety byly vyrobeny pouze lisováním daných koprocesovaných směsí bez příměsi jiných látek. Všechny vylisované vzorky byly testovány sadou lékopisných a fyzikálních zkoušek, jejichž cílem bylo porovnání vlastností zkoušených koprocesovaných materiálů pro formulaci orálně dispergovatelných tablet.

8.1 ENERGETICKÉ PARAMETRY LISOVACÍHO PROCESU

Hodnoty energetických parametrů E_1 , E_2 a E_3 jsou uvedeny v Tabulce č. 5 a 6. Tyto hodnoty se u všech použitých materiálů zvyšovaly společně s rostoucím lisovacím tlakem. Nejvyšší hodnoty u všech vzorků byly naměřeny pro parametr E_1 (energie spotřebovaná ke tření). Tato energie souvisí s přeuspořádáním částic během lisování, jejich velikostí a tvarem. Energie E_1 by měla být co možná nejmenší ve prospěch energie E_2 (energie uložená v tabletě, spotřebovaná pro plastickou deformaci a tření vzniklé mezi částicemi a stěnou matrice).⁵⁴

U látek s obsahem laktosy klesají hodnoty E_1 v pořadí Cellactose 80[®] > Combilac[®] > Starlac[®]. Cellactose 80[®], která vykazuje ze všech zkoumaných látek nejvyšší hodnoty parametru E_1 , má velikost částic srovnatelnou s Combilacem[®], ale její částice jsou méně sférické, čímž dohází během první fáze lisování k většímu tření a má tak i vyšší energii E_1 . Nejnižší hodnoty u Starlac[®] jsou pravděpodobně způsobeny pravidelným tvarem a menší velikostí částic v porovnání s Cellactose 80[®] a Combilacem[®]. Starlac[®] má také hodnoty E_1

srovnatelné se SmartEx QD-50[®]. Starlac[®] má však ve srovnání se SmartEx QD-50[®] výrazně větší velikost částic, tyto částice jsou ale pravidelné (sférické), což může ovlivňovat jejich přeuspořádávání. U SmartEx QD-100[®] jsou v porovnání se SmartEx QD-50[®] (pravděpodobně díky větší velikosti částic) pozorovány i vyšší hodnoty E_1 . Nejnížší hodnoty energie E_1 byly naměřeny pro Disintequik[™] ODT.

Jak již bylo vysvětleno výše, energie E_2 vyjadřuje množství energie potřebné k plastické deformaci a je spojená s pravděpodobností tvorby vazeb mezi částicemi. Vysoké hodnoty u Cellactose 80[®] a Combilacu[®] jsou pravděpodobně způsobeny obsahem celulosy, která má výbornou schopnost plastické deformace a je schopna mezi částicemi vytvářet vodíkové vazby.⁵⁵ I když jsou mezi těmito dvěma látkami pouze malé rozdíly, byl zde zjištěn statisticky významný rozdíl ($p < 0,05$). Vyšší hodnoty E_2 se také projevují ve vyšší radiální pevnosti těchto materiálů. Látky s obsahem mannitolu (Ludiflash[®], SmartEx QD-50[®] a SmartEx QD-100[®]) mají hodnoty energie E_2 podobné. Lehce vyšší jsou pouze u SmartEx QD-100[®]. U těchto látek hraje roli plasticita mannitolu. Ten je považován za křehký materiál, ale při nižších lisovacích tlacích se může chovat plasticky. Nevytváří tak pevné vazby jako např. celuloza, během lisování však fragmentuje, a tím vznikají nové povrchy pro tvorbu interakcí.⁵⁶ Pro látky s obsahem mannitolu tak byly zjištěny vyšší hodnoty radiální pevnosti. Nízké hodnoty energie E_2 u Starlac[®] a Disintequik[™] ODT jsou pravděpodobně způsobeny nižším lisovacím tlakem, kdy se jednotlivé částice nejsou schopny dostatečně deformovat a vytváří se pouze slabé vazebné interakce. To se také odráží v nízké pevnosti tablet.

Energie E_3 vyjadřuje množství energie uvolněné během dekomprese (pružnou energii stlačeného materiálu).⁵⁷ Mezi hodnotami E_3 naměřenými u testovaných koprocesovaných látek byly pozorovány jen velmi malé rozdíly. Lehce vyšší hodnoty však byly naměřeny u látek s obsahem laktosy (Starlac[®], Combilac[®] a Cellactose 80[®]). V těchto případech bude mít na elastickou energii vliv celuloza obsažená v jednotlivých koprocesovaných látkách, která má větší schopnost elastické deformace než fragmentující laktosa.^{58,59} Nižší hodnoty pak

byly získány u materiálů, ve kterých je obsažen mannitol (ať už majoritně nebo v menším poměru jako u Disintequiku™ ODT). Nižší hodnoty E_3 mohou být dány přítomností mannitolu, který má nižší schopnost elastické deformace.⁶⁰ Mezi materiály s obsahem laktosy a mannitolu byl v případě parametru E_3 zjištěn statisticky významný rozdíl ($p < 0,05$).

8.2 PLASTICITA

Stamm a Mathis publikovali vztah pro výpočet plasticity popisující reverzibilní a ireverzibilní deformaci (vzorec č. 1). Množství energie potřebné pro plastickou deformaci závisí převážně na vlastnostech lisovaného materiálu.⁵²

Plasticita u všech vzorků klesala s rostoucím lisovacím tlakem. Hodnoty jsou pro všechny koprocesované látky podobné, ale i přesto jsou zde ve většině případů statisticky významné rozdíly ($p < 0,05$). Nejmenší hodnoty byly zjištěny u Starlac® a Disintequik™ ODT. Tyto výsledky souvisí s nízkými hodnotami energie E_2 , kde byly zjištěny podobné závislosti. Nejvyšší hodnoty byly naměřeny u SmartEx QD-100®. Vliv elastické energie E_3 zde nebude příliš výrazný vzhledem k tomu, že jeho hodnoty u zkoumaných materiálů jsou velmi podobné. Při porovnání látek s obsahem laktosy a s obsahem mannitolu byly mírně vyšší hodnoty plasticity zjištěny u materiálů s obsahem mannitolu

8.3 VYTLAČOVACÍ SÍLA

Vytlačovací síla je síla, kterou je nutné vyvinout k tomu, aby se tableta uvolnila z matrice a bylo tak umožněno její vysunutí. Tento proces může být ovlivněn několika faktory, například třením, ke kterému dochází mezi částicemi a stěnou matrice, rychlostí vytlačování nebo lepením částic na stěny matrice a lisovací trny.⁶¹

Z Tabulky č. 5 a 6. je patrný nárůst vytlačovací síly spolu s rostoucím lisovacím tlakem od 78 do 182 MPa. Nejnižší hodnoty vytlačovací síly byly zaznamenány u Cellactose 80®. Při hodnocení vytlačovací síly je patrná

souvislost mezi složením použitých látek a naměřenými hodnotami. Koprocesované pomocné látky s obsahem mannitolu měly vyšší hodnoty vytlačovací síly než pomocné látky s obsahem laktosy. Tento jev je nejvýraznější u Disintequiku™ ODT, který má ve svém složení laktosu i mannitol a v němž oproti tabletám vylisovaných ze směsí obsahujících laktosu bez mannitolu (Starlac®, Combilac® Cellactose 80®) byly naměřeny u lisovacích tlaků 130 a 182 MPa přibližně dvojnásobné hodnoty vytlačovací síly. Nejvyšších hodnot nabývala vytlačovací síla pro tablety vylisované ze SmartEx QD-100®. Vyšší hodnoty u látek s obsahem mannitolu jsou způsobeny jeho lepením na stěny matrice a lisovací trny. Vysokou vytlačovací sílu tablet vyrobených z mannitolu ve své práci popsali také Burger et al.⁶²

Jak ve své studii uvádí Van der Voort Maarschalk et al.⁶³, vytlačovací síla může mít také souvislost s víčkováním tablet. To se projevilo především u látek Disintequik™ ODT, Ludiflash®, SmartEx QD-50® a SmartEx QD-100®, u kterých docházelo za použití vyššího lisovacího tlaku (a tím i při vyšší vytlačovací síle, která byla ve všech případech nad 1100 N) k víčkování tablet při jejich vysunování z matrice. Kvůli lepení materiálu na stěny matrice byly u vytlačovací síly vypočítány také vysoké směrodatné odchylky. Snížení lepení materiálu na matici (a tím i snížení vytlačovací síly) by se dalo dosáhnout například použitím kluzných látek ve směsi.⁶⁴

8.4 HMOTNOSTNÍ STEJNOMĚRNOST TABLET

Z vyhodnocení odchylek hmotnosti dle Tabulky č. 7 a 8 vyplývá, že žádná z vylisovaných tablet se neodchýlila od průměrné hodnoty o více než 7,5 %, což je limit stanovený Evropským lékopisem.⁴⁶

Hodnocení hmotnostní stejnoměrnosti bylo provedeno pro kontrolu hmotnosti výsledných tablet, jelikož každá tableta byla vylisována odděleně a navážka tabletoviny byla vždy provedena jednotlivě mechanicky bez automatického navažování do matrice z násypky. Odchylky od původní navážky mohou být způsobeny ztrátami při přenášení prášku do matrice nebo lepením materiálu na stěny matrice během lisování.

8.5 PYKNOMETRICKÁ HUSTOTA TABLET

Z naměřených hodnot pyknometrické hustoty (viz Tabulky č. 7 a 8) bylo pozorováno, že nejvyšších hodnot nabývaly vzorky obsahující laktosu, nižší pyknometrická hodnota pak byla naměřena u tablet s obsahem mannitolu. Nejvyšší hodnota pyknometrické hustoty byla pozorována u tablet vylisovaných z Cellactose 80®. U vzorků připravených z Cellactose 80® a Combilacu® bylo zjištěno, že hodnota pyknometrické hustoty klesá s rostoucím lisovacím tlakem. U Combilacu® ale nebyl mezi hodnotami zjištěn statisticky významný rozdíl ($p > 0,05$). Zvýšení hodnot pyknometrické hustoty se zvyšujícím se lisovacím tlakem bylo pozorováno u tablet obsahujících Starlac® a Disintequik™ ODT. Tento jev je možné vysvětlit snižující se porézností tablet připravovaných při vyšších lisovacích tlacích. U tablet obsahujících Ludiflash® zůstávala hodnota s měnícím se lisovacím tlakem konstantní, u tablet připravených z koprocesovaných pojiv SmartEx QD-50® a SmartEx QD-100® pyknometrická hustota s narůstajícím lisovacím tlakem nejprve klesala a poté opět vzrůstala.

8.6 VÝŠKA TABLET

Z hodnocení výšky tablet podle předpokladu vyplynulo, že se zvyšujícím se lisovacím tlakem klesá výška tablet. Tento jev byl pozorován u všech vzorků při všech lisovacích tlacích (viz Tabulka č. 7 a 8). Výšky jednotlivých tablet vylisovaných stejnými lisovacími tlaky byly velmi podobné u všech testovaných vzorků.

K největšímu poklesu výšky mezi tabletami lisovanými tlaky 78 a 182 MPa došlo u SmartEx QD-100® (13,5 %), u Cellactose 80® (13,2 %) a u látky Combilac® (13,2 %). Nejnižší pokles byl zaznamenán u Disintequiku™ ODT (8,6 %). Příčinou různého poklesu výšky u jednotlivých látek by mohla být například různá míra fragmentace částic vlivem lisovacího tlaku a jejich přeuspořádání během lisování.

8.7 RADIÁLNÍ PEVNOST TABLET

Pevnost tablet je jedním z ukazatelů kvality tablet. Z Grafu č. 1 a 2 je patrné, že radiální pevnost tablet se zvyšuje s rostoucím lisovacím tlakem. Dle literatury by se optimální hodnota radiální pevnosti měla nacházet v rozmezí 0,56 – 1,12 MPa. ⁶⁵ Dle studie, kterou publikovali Khan a kolektiv, ⁶⁶ však není dodržení radiální pevnosti v tomto rozmezí nezbytným požadavkem při výrobě tablet. Každý materiál má svou specifickou charakteristiku, a proto i tablety, jejichž hodnoty radiální pevnosti se nacházejí mimo tento interval, mohou být vhodné pro podání pacientům.

Nejnižší hodnoty radiální pevnosti byly zjištěny pro Starlac[®]. V tomto případě lisovací tlak není pravděpodobně dostatečný na to, aby se mezi částicemi vytvořily pevné vazby. Vznikají pouze slabé vazebné interakce a výsledná pevnost tablet je tudíž nízká. To se projevuje také nízkými hodnotami E_2 a vysokým procentem oděru tablet. Podobně je tomu také u látky Disintequik[™] ODT. Naopak vysoké hodnoty radiální pevnosti byly zjištěny pro látky Ludiflash[®], Combilac[®] a Cellactose 80[®]. Combilac[®] a Cellactose 80[®] obsahují ve svém složení celulosu, která se během lisování plasticky deformuje a již při nízkých lisovacích tlacích je schopna vytvářet pevné výlisky. ⁶⁷ Fragmentace částic laktosy pak vytváří nové povrchy dostupné pro tvorbu interakcí. Výsledkem je tak vysoká pevnost tablet. V případě látky Ludiflash[®] bude mít na pevnost tablet vliv plasticita a deformovatelnost mannitolu, který se při nižších tlacích deformuje plasticky a částečně také fragmentuje. SmartEx QD-50[®] a SmartEx QD-100[®] vykazují velmi podobné hodnoty radiální pevnosti. Mírně vyšší hodnoty u SmartEx QD-50[®] budou spojeny s menší velikostí částic, a tudíž větším povrchem dostupným pro tvorbu vazeb. Vyšší pevnost tablet lisovaných z menších částic zjistili také Kaerger et al. v případě mikronizovaného a neupraveného paracetamolu. ⁶⁸

8.8 ODĚR TABLET

Naměřené hodnoty oděru jsou uvedeny v Tabulce č. 7 a 8. Dle Českého lékopisu ¹⁵ by oděr neobalených tablet neměl být větší než 1 %. Tuto lékopisnou

zkoušku splňují z hodnocených vzorků pouze dva: tablety obsahující Combilac® (vylisované tlakem 182 MPa) a tablety obsahující Ludiflash® (vylisované tlakem 78 MPa), a to i přesto, že tyto materiály mají vysoké hodnoty radiální pevnosti při všech lisovacích tlacích. Nejvyšší hodnotu oděru vykazoval Starlac®, jehož nejvyšší oděr byl zaznamenán při lisovacím tlaku 130 MPa, a to 6,69 %. Vysoké hodnoty oděru u tohoto materiálu budou ovlivněny nízkou radiální pevností tablet slabými interakcemi mezi částicemi. Podobně tomu je u látky Disintequik™ ODT, kde jsou hodnoty oděru také vysoké a radiální pevnost nízká.

Jak již bylo zmíněno výše, kromě dvou vzorků nesplňovaly tuto lékopisnou zkoušku žádné z testovaných látek. U tablet docházelo k velkému oděru a navíc i k jejich víčkování. To může být vysvětleno vyšším mechanickým namáháním tablet během vysouvání, protože docházelo k jejich lepení na stěny matrice, a tím i k porušení jejich struktury a odolnosti. I přesto, že kluzné látky zvyšují oděr tablet ⁶⁹, mohlo by se jejich přidáním v tomto případě předejít lepení materiálu. Díky tomu by bylo možné při vytlačování tablet z matrice vyvíjet menší mechanickou sílu, čímž by docházelo k menšímu narušení struktury tablet a jejich odolnost by tak byla více zachována.

8.9 ROZPAD TABLET

Časy zaznamenávající délku rozpadu tablet jsou uvedeny v Tabulce č. 7 a 8. Všechny hodnocené vzorky se rozpadly do 15 minut, čímž splňují požadavky na dezintegraci neobalených tablet. Zároveň došlo u všech hodnocených tablet k desintegraci do 3 minut, čímž je splněn požadavek Evropského lékopisu na rozpad tablet dispergovatelných v ústech. ⁴⁶ Ze získaných výsledků je patrné, že zvýšení lisovacího tlaku vede k prodloužení doby rozpadu. Pouze u dvou hodnocených vzorků, kterými byly Starlac® a Disintequik™ ODT, nebyl patrný nárůst délky rozpadu s rostoucím lisovacím tlakem. U těchto koprocesovaných materiálů neměl lisovací tlak vliv na dobu rozpadu tablet. V těchto dvou případech časy rozpadu tablet stagnovaly na přibližně stejných hodnotách a nebyl zde zjištěn statisticky významný rozdíl ($p > 0,05$).

U ostatních vzorků bylo však již patrné prodloužení doby rozpadu se zvyšujícím se lisovacím tlakem. Vyšší lisovací tlak vede k nižší pórovitosti tablet, čímž je snížen průnik vody do tablety, a tím se prodlužuje doba jejího rozpadu.⁷⁰ Doba rozpadu tablet se též prodlužuje spolu se zvyšující se radiální pevností tablet. Tomuto tvrzení odpovídají naměřené hodnoty doby rozpadu tablet obsahujících Ludiflash®. Tyto tablety vykazovaly nejvyšší radiální pevnost ze všech testovaných vzorků a současně u nich byly pozorovány i nejdelší časy rozpadu tablet. Tablety vylisované při lisovacím tlaku 182 MPa měly dobu rozpadu nejvyšší ze všech měřených vzorků, a to $100,3 \pm 9,9$ s. K prodloužení doby rozpadu při vyšší radiální pevnosti tablet dochází vlivem silnějších intrapartikulárních vazeb ve struktuře tablety. Naopak nejrychleji se rozpadaly tablety vylisované ze SmartEx QD-50® a SmartEx QD-100®, u kterých byl při nejvyšším tlaku naměřen čas $14,0 \pm 0,9$ s a $19,0 \pm 1,4$ s.

8.10 NASÁKAVOST TABLET

Rychlost nasáknutí tablet úzce souvisí s jejich vnitřní strukturou a s použitými pomocnými látkami. Pokud byly na přípravu tablet použity hydrofilní pomocné látky, je zde předpoklad rychlého nasáknutí tablet a naopak. Též bylo zjištěno, že doba nasáknutí tablety se často zvyšuje se zvyšujícím se lisovacím tlakem. Vysvětlením pro tento jev je snížení velikosti pórů a snížení celkové pórovitosti tablet s rostoucím lisovacím tlakem, což má za následek pomalejší průnik molekul kapaliny do tablety.⁷¹ Tento fakt potvrzují všechny měřené vzorky s výjimkou Starlac®, u něhož byla doba celkového nasáknutí tablety (T_2) vylisované tlakem 130 MPa vyšší než u tablety vyrobené lisovacím tlakem 182 MPa. Mezi těmito výsledky ale nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ($p > 0,05$). U této látky byl také zároveň změřen nejkratší čas, za který se celá tableta nasákla použitým barevným roztokem. Naopak nejdelší doba nasáknutí byla naměřena u tablet obsahujících Disintequik™ ODT.

U poloviny testovaných koprocesovaných látek bylo pozorováno zvýšení nasákavosti (WA) společně se zvyšujícím se lisovacím tlakem. U vzorků připravených z látek Starlac® a Disintequik™ ODT nasákavost (ve vztahu ke

zvyšujícím se lisovacímu tlaku) nejprve stoupala a poté opět klesala. Tento pokles ale ani u jedné z látek není statisticky významný ($p > 0,05$). U látky Ludiflash® došlo k opačnému jevu než u poloviny testovaných vzorků, a to k poklesu míry nasákavosti se zvyšujícím se lisovacím tlakem. Ani mezi těmito hodnotami není významný rozdíl ($p > 0,05$) a lisovací tlak v tomto případě nemá na nasákavost vliv.

Nejvyšší nasákavost WA vykazovaly tablety obsahující Cellactose 80®, které nabývaly nejvyšších hodnot při všech lisovacích tlacích. Nejvyšší zaznamenaná hodnota nasákavosti byla u tablet připravených z Cellactose 80® při lisovacím tlaku 182 MPa, a to $101,13 \pm 4,75$ %. Tato vysoká hodnota může být způsobena mírnou hygroskopicitou celulosy a také delším časem, který byl potřeba pro kompletní smáčení tablety. Naopak tablety, které byly schopné pojmout nejméně zkušební roztoku, byly vylisovány z látky Starlac®. Hodnoty nasákavosti těchto tablet byly nejnižší ze všech testovaných vzorků, a to $36,57 \pm 4,76$ % u tablet připravených lisovacím tlakem 78 MPa. Zde také byla pozorována nejkratší doba kompletního smáčení tablety. Starlac® je tvořen laktosou a kukuřičným škrobem. Škrob je hygroskopický a bobtná,^{5, 72} díky čemuž by se dalo předpokládat, že tablety budou mít vysokou nasákavost. Pravděpodobně kvůli krátké době kontaktu tablety s kapalinou nedošlo k nasáknutí většího množství tekutiny.

9 ZÁVĚR

Hodnoty energetických parametrů E_1 , E_2 a E_3 u všech měřených vzorků stoupaly společně se zvyšujícím se lisovacím tlakem. Nejvyšší hodnoty energie E_1 a E_2 , byly naměřeny u tablet vyrobených z Cellactose 80®. Nejnižší hodnoty energie E_1 a E_2 byly naměřeny u tablet obsahujících Disintequik™ ODT. Energetický parametr E_3 byl velmi podobný u všech testovaných vzorků a v těchto hodnotách byly pozorovány jen nepatrné rozdíly. Obecně však byly tyto hodnoty naměřeny vyšší u tablet s obsahem laktosy.

Vypočítané hodnoty plasticity u všech měřených vzorků klesaly s rostoucím lisovacím tlakem. Tyto hodnoty nabývaly podobných hodnot, avšak nejmenší byly zjištěny u Starlacu®, nejvyšší pak byly naměřeny u SmartEx QD-100®.

Vytlačovací síla byla nejvyšší u koprocesovaných látek obsahujících mannitol. U tablet s vyššími hodnotami vytlačovací síly docházelo při uvolňování z matrice k jejich víčkování.

Všechny vylisované tablety vyhovují požadavkům na hmotnostní stejnoměrnost dle Evropského lékopisu.

Pyknometrická hustota byla naměřena vyšší u tablet obsahujících laktosu ve srovnání s tabletami s obsahem mannitolu. Nejvyšší hodnoty pyknometrické hustoty byly zaznamenány u tablet obsahujících Cellactose 80®. Nejnižší hodnoty byly naměřeny u tablet obsahujících Ludiflash®.

Výška tablet u všech vzorků klesala se zvyšujícím se lisovacím tlakem. Výšky jednotlivých tablet vylisovaných stejnými lisovacími tlaky byly velmi podobné u všech testovaných vzorků.

Radiální pevnost se u všech hodnocených vzorků zvyšovala s rostoucím lisovacím tlakem. Nejvyšší hodnoty radiální pevnosti byly naměřeny u tablet obsahujících Ludiflash®, nejnižší radiální pevnost pak vykazovaly tablety ze Starlacu®.

Hodnocené vzorky ve většině případů nesplňovaly lékopisné požadavky pro oděr tablet. Výjimkou byly Combilac® vylisovaný tlakem 182 MPa a Ludiflash® vylisovaný tlakem 78 MPa.

Všechny testované tablety vyhovovaly zkoušce na rozpad tablet dispergovatelných v ústech. Doba rozpadu se prodlužovala s rostoucím lisovacím tlakem. Nejkratší doba rozpadu byla zaznamenána u tablet připravených z Cellactose 80®. Naopak nejdelší rozpad tablet byl zaznamenán u vzorku Ludiflash®.

Doba nasáknutí tablet se zvyšovala s rostoucím lisovacím tlakem. Nejrychleji se kompletně nasákly tablety vylisované z látky Starlac®. Nejdelší čas nasáknutí byl naměřen u tablet obsahujících Disintequik™ ODT. Nejvyšší nasákavost byla zjištěna u směsi Cellactose 80® a nejnižší hodnota nasákavosti byla vypočítána pro Starlac®.

Obecně lze říci, že není možné zvolit nejlepší společně zpracovanou pomocnou látku, protože každá z těchto směsí má odlišnou charakteristiku a jiné přednosti a při výběru záleží na různých požadavcích výrobců na konečné produkty.

10 LITERATURA

1. GOHEL, M. C., JOGANI, P. D., A review of co-processed directly compressible excipients, *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 2005, Vol. 8, No. 1, s. 76-93. ISSN 1482-1726.
2. EDGE, S., KIBBE, A. H., KUSSENDRAGER, K.: Lactose, Monohydrate. In: Handbook of Pharmaceutical Excipients, Rowe, R. C., Sheskey, P. J., Owen, S. C., eds., 5th Ed., *Pharmaceutical Press*, UK, London, 2006, ISBN: 0-85369-618-7.
3. BOLHUIS, G. K., ARMSTRONG, N. A., Excipients for Direct Compaction - an Update, *Pharmaceutical Development and Technology*, 2006, Vol. 11, No. 1, s. 111-124. ISSN 1083-7450.
4. THOORENS G., KRIER, F., LECLERCQ, B., CARLIN, B., EVRARD, B.: Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment - A review. *International Journal of Pharmaceutics*, 2014, **473** (1), 64-72, ISSN: 2320-5148.
5. ROWE R., SHESLEY P. J., COOK W. G., FENTON M. E., eds. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 7th ed., 2012, *Pharmaceutical Press* UK, 216-218, ISBN: 978-0-85711-0275.
6. KIBBE, A.H.: Handbook of pharmaceutical excipients. Third Ed., American Pharmaceutical Association Washington and Pharmaceutical Press London, 2000, s.324-328, ISBN: 978-0-91733-0964.
7. SAHA, S., SHAHIWALA, A. F., Multifunctional coprocessed excipients for improved tableting performance, *Expert Opinion on Drug Delivery.*, 2009, Vol. 6, No. 2, s. 197-208. ISSN 1742-5247.

8. NACHAEGARI, S. K., BANSAL, A. K., Coprocessed Excipients for Solid Dosage Forms, *Pharmaceutical Technology*, 2004, Vol. 28, No. 1, s. 52-64. ISSN 1543-2521.
9. BOLHUIS, G. K., ARMSTRONG, N. A., Excipients for Direct Compaction - an Update, *Pharmaceutical Development and Technology*, 2006, Vol. 11, No. 1, s. 111-124. ISSN 1083-7450.
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, Sumit a Aliasgar F SHAHIWALA. Multifunctional coprocessed excipients for improved tableting performance. *Expert Opinion on Drug Delivery* [online]. 2009, 6(2), 197-208. DOI: 10.1517/17425240802708978. ISSN 1742-5247.
12. KATHPALIA, H., JOGI, K. Co-processed excipients – A review. *World Journal of Pharmaceutical Research* [online], 2014, Vol. 3., No. 3, p. 3863-3885. ISSN: 2277-7105.
13. GUPTA, P., NACHAEGARI, S. K., BANSAL, A. K. Improved Excipient Functionality by Coprocessing. In: *Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology and Drug Delivery Systems*, Katdare, A., Chaubal, M. V. eds. Informa Healthcare, USA, Inc., 2006, 9, p. 109-126. ISBN 978-0-8493-2706-3.
14. Meggle Pharma. *Meggle Pharma* [online]. Germany: MEGGLE Group Wasserburg BG Excipients & Technology, 2004 [cit. 2017-12-03]. Dostupné z: <https://www.meggle-pharma.com/en/lactose/14-starlac.html>.

15. Český lékopis 2009. *Český lékopis 2009*. Praha: Grada Publishing, 2009. ISBN 978-80-247-2994-7.
16. HAUSCHILD, Karsten a Katharina M. PICKER. Evaluation of a new coprocessed compound based on lactose and maize starch for tablet formulation. *American Association of Pharmaceutical Scientists* [online]. 2004, 6(2), 27-38. DOI: 10.1208/ps060216. ISSN 1522-1059.
17. Exclactose monohydrate and corn starch. In: *MedicinesComplete* [online]. London, Great Britain: *Royal Pharmaceutical Society*, 2017 [cit. 2017-11-19]. Dostupné z: https://www.medicinescomplete.com/mc/excipients/2012/Exclactose_monohydrate_and_corn_starch_coprocessedS001_default.jpg.
18. Meggle Pharma. *Meggle Pharma* [online]. Germany: MEGGLE Group Wasserburg BG Excipients & Technology, 2004 [cit. 2017-12-03]. Dostupné z: <https://www.meggle-pharma.com/en/lactose/25-combilac.html>.
19. Meggle_SEM_Bullets_CombiLac. In: *CPhI Online* [online]. Amsterdam: Meggle, 2017 [cit. 2017-12-04]. Dostupné z: https://www.cphi-online.com/46/product/14/30/26/Meggle_SEM_Bullets_CombiLac.png.
20. Meggle Excipients & Technologie. *Technical brochure Cellactose 80®*. Firemní literatura [online], 2014, [cit. 2017-12-12]. Dostupné na: <http://www.meggle-pharma.com/en/lactose/12-cellactose-80.html>.
21. GAR, J. S. M., RUBINSTEIN, M. H., Compaction properties of cellulose-lactose direct-compression excipient. *Pharmaceutical Technology International*, 1991, Vol. 15, No. 4, p. 24-27.

22. MUŽÍKOVÁ, J. a ZVOLÁNKOVÁ, J. A study of the properties of tablets from coprocessed dry binders composed of alpha-lactose monohydrate and different types of cellulose. *Česká a Slovenská Farmacie: Časopis České Farmaceutické Společnosti a Slovenské Farmaceutické Společnosti*. 2007, 56(6), 269-275. ISSN 1805-4439.
23. ARIDA, Adi I. a Moawia M. AL-TABAKHA. Cellactose a co-processed excipient: a comparison study. *Pharmaceutical development and technology* [online]. 2008, 7 October 2008, 2(13), 165 - 175 [cit. 2017-12-12]. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10837450701831294?scroll=top&needAccess=true>.
24. CASALDERREY, Marta, Consuelo SOUTO, Angel NONCHEIRO, Jose L. COMEZ-AMOZA a Ramon MARTINEX-PACHECO. *A Comparison of Cellactose with Two ad hoc Processed Lactose-Cellulose Blends as Direct Compression Excipients* [online]. 2000, 48(4), 458-463. DOI: 10.1248/cpb.48.458. ISSN 0009-2363.
25. Cellactose 80. In: *American Pharmaceutical Review* [online]. USA: Compare Networks [cit. 2017-12-06]. Dostupné z: <http://media.americanpharmaceuticalreview.com/m/28/product/5821668-1-400x300.jpg>.
26. Kerry. *Disintequik™ MCC*. Firemní literatura [online], 2015, [cit. 2018-2-28]. Dostupné na: http://www.sheffieldbioscience.com/disintequik_mcc.
27. Kerry. *Disintequik™ MCC 25*. Firemní literatura [online], 2015, [cit. 2018-2-28]. Dostupné na: http://www.sheffieldbioscience.com/disintequik_MCC25.

28. REDDY S., KORE N. Formulation and evaluation of diltiazem HCl fast dissolving tablets using different co-processed excipients by direct compression method. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* [online] 2017, **8**(7), 2853–2861. ISSN: 0975-8232
29. Kerry. *Disintequick™ ODT*. Firemní literatura [online], 2015, [cit. 2018-2-28]. Dostupné na: http://www.sheffieldbioscience.com/Disintequick_ODT/.
30. BASF, Firemní literatura. [online]. [cit.2017-12-12]. Dostupné z: <https://pharmaceutical.basf.com/en/Drug-Formulation/Ludiflash.html>.
31. CHAUDHARY, S. et al.: Excipients Updates for Orally Disintegrating Dosage Forms. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 2010, 1(2), s. 103-107. ISSN 0975-7538.
32. NADAVADEKAR, P., KOLIYOTE S.: Coprocesses Excipients for Orally Disintegrating Dosage Form. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 2014, 3(4), s. 95-100. ISSN 2278-6074.
33. BTC EUROPE, Firemní literatura. [online]. [cit.2017-12-12]. Dostupné z: https://www.btceurope.com/fileadmin/user_upload/Downloads/Pdf_s/Industries/Ludiflash_Brochure_EN.pdf.
34. PHARMTECH. Firemní literatura. [online]. [cit.2017-12-12]. Dostupné z : http://www.pharmtechexpo.ru/www_pharmtech/files/48/48e7f2c2-b0d1-40af-9d3e-483c38957fef.pdf.
35. Shin-Etsu: *SmartEx. Shin-Etsu: Cellulose Derivates* [online]. Tokio: Shin-Etsu Chemical Company, 2017 [cit. 2018-01-05]. Dostupné z: <http://www.metolose.jp/en/pharmaceutical/smartexr.html>.

36. ShinEtsu: *SmartEx. Signet: The Complete Excipient Company* [online]. India: Signet Excipient Company, 2016 [cit. 2018-01-05]. Dostupné z: <http://www.signetchem.com/product.aspx?prdid=1038>.
37. SmartEx. In: *Metolose: Cellulose derivates* [online]. Tokio, Japonsko: Shin-Etsu Chemical Co., 2013, 12/2013 [cit. 2018-01-06]. Dostupné z: <http://www.dalian-diligence.com/images/SmartEx.pdf>.
38. HIRAMA, MARUYAMA a OBARA. Properties of Orally Disintegrating Tablets Using SmartEx®: A Co-processed Excipient for Direct Compression. In: *Shin-Etsu Cellulose derivates* [online]. Japan: Shin-Etsu Chemical Co., 2015 [cit. 2018-03-15]. Dostupné z: <http://abstracts.aaps.org/Verify/AAPS2015/PosterSubmissions/T3173.pdf>.
39. AUGSBURGER, L.L., HOAG, S.W. *Pharmaceutical dosage forms: tablets*. 3rd ed. Vol. 1. Snyder, H. E. and Lechuga-Ballesteros, D. New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2008. 7, Spray drying: theory and pharmaceutical applications, p. 227-260.
40. GOHEL, M. C., PARIKH, R. K., STAVAN, A. N., Spray drying: a review. *Pharmainfo.net* [online]. 2009 [cit. 2018-01-6]., Vol. 7. No. 5, Dostupné na www.pharmainfo.net/reviews/spray-druing-review.
41. PATEL, R.P., PATEL, M.P. and SUTHAR, A.M. Spray drying technology: an overview *Indian Journal of Science and Technology*., 2009, Vol. 2, No. 10, p. 44-47. ISSN: 0974- 6846.
42. MEGELAARS, M. M.; BIGGELAAR, H. A a KUSSENDRAGER, K. D. *Tableting excipient*. 9 July 1996. Appl: 20 July 1994. Int Cl: A61K 47/00. US Cl: 514/777. United States Patent No: 5, 534,555.

43. KUMARI, M. S.; PRASANTHI, CH.; BHARGAVI, CH. S.; KUMARI, M. P. a USHASRI, S. Reassessment of novel co-processed multifunctional excipients. *International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences*. 2013, 3(4), 122-128. ISSN 2277-4149.
44. MCGINITY, J. W.; REPKA, M. A.; KOLENG, J. J. a ZHANG, F. Hot-Melt Extrusion Technology. In: SWABRIK, J. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 3ed ed. New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2007, vol. 3, 2004-2020. ISBN 0-8493-9394-9.
45. ROY, A.: Orodispersible tablets: A review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2016, 9(1), s. 19-26. ISSN 0974-2441.
46. European Pharmacopoeia 8th edition. Council of Europe, Strasbourg, 2014. ISBN 978-92-871-7525-0.
47. RABIŠKOVÁ, M., VETCHÝ, D. Orálně dispergovatelné tablety. *Praktické lékárenství*, 2007, 4, s. 181-183.
48. KUMAR, V. D., SHARMA, I., SHARMA, V. A comprehensive review on fast dissolving tablet technology. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2011, 1(5), 50-58. ISSN 2231-3354.
49. SHAIKH, S., KHIRSAGAR, R. V., QUAZI, A. Fast disintegrating tablets: an overview of formulation and technology. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2010, 2(3), 1-20. ISSN 0975-1491.
50. SHARMA, R., et al. Fast dissolving drug delivery system-a review. *International Research Journal of Pharmacy*, 2011, 2(11), 21-29. ISSN 2230-8407.

51. PATEL, T. S, MUKUL, S. Fast Dissolving Tablet Technology – A Review. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2013; 2(2), 485-508. ISSN 2278-4357.
52. STAMM, A. and C. MATHIS. Verpressbarkeit von Festen Hilfsstoffen für Direkttablettierung. *Acta Pharmaceutica Technologica*, 1976, 22, 7-16).
53. FELL, J.T. a J.M. NEWTON. Determination of Tablet Strength by the Diametral-Compression Test. *Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 1970, **59**(5), 688-691. DOI: 10.1002/jps.2600590523.
54. DURR M., D. HANSEN and H. HARWALI. Kennzahlen zur Beurteilung der Verpreßbarkeit von Pulvern und Granulaten. *Die Pharmazeutische Industrie*. 1972; ISSN: 34:905–911.
55. OLSSON, H. a CH. NYSTRÖM. *Pharmaceutical Research* [online]. **18**(2), 203-210 [cit. 2018-05-03]. DOI: 10.1023/A:1011036603006.
56. TARLIER, Nicolas. Compaction behavior and deformation mechanism of directly compressible textured mannitol in a rotary tablet press simulator. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2015, 495(1), 410-419. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.09.007.
57. FELL, J. Recent research into tableting. *Labo-Pharma Probl. Tech.*, 1983, 31, 353-358. ISSN 0148-9607.
58. MAARSCHALK VAN DER V, K, BOLHUIS GK. Improving properties of materials for direct compression. *Pharmaceutical Technology Europe*. 1998;**10**(9):30-35.

59. ERIKSSON, Maria a Göran ALDERBORN. *Pharmaceutical Research* [online]. **12**(7), 1031-1039. DOI: 10.1023/A:1016214616042.
60. ABDEL-HAMID, Sameh. Study of radial die-wall pressure changes during pharmaceutical powder compaction. *Drug Development and Industrial Pharmacy* [online]. 2010, **37**(4), 387-395. DOI: 10.3109/03639045.2010.513985.
61. SINKA, I.C. The effect of processing parameters on pharmaceutical tablet properties. *Powder Technology* [online]. 2009, **189**(2), 276-284. DOI: 10.1016/j.powtec.2008.04.020.
62. BURGER, A., J. O. HENCK, S. HETZ, J. M. ROLLINGER, A. A. WEISSNICHT and H. STOTTNER. Energy/temperature diagram and compression behavior of the polymorphs of D-mannitol. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2000, **89**(4), 457-468. DOI:10.1002/(SICI)1520-6017(200004)89:4<457::AID-JPS3>3.0.CO;2-G.
63. MAARSCHALK VAN DER V., K. ZUURMAN, H. VROMANS, G. K. BOLHUIS and C. F. LERK. Stress relaxation of compacts produced from viscoelastic materials. *International Journal of Pharmaceutics* . 1997, **151**(1), 27-34 . DOI: 10.1016/S0378-5173(97)04889-8.
64. NOR, S.S.M. The effect of lubrication in reducing net friction in warm powder compaction process. *Journal of Materials Processing Technology* [online]. 2008, 17 December 2007, **207**(1-3), 118-124. DOI: 10.1016/j.jmatprotec.2007.12.081.
65. BELOUSOV, V. A. Choice of optimal pressure values in tableting medicinal powders. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 10 (1976) 105-111.

66. KHAN, Shagufta, Prashant KATARIA, Premchand NAKHAT a Pramod YEOLE. Taste masking of ondansetron hydrochloride by polymer carrier system and formulation of rapid-disintegrating tablets. *American Association of Pharmaceutical Scientists* [online]. 2007, **8**(2), E127-E133. DOI: 10.1208/pt0802046.
67. ZHANG, Yeli, Yuet LAW a Siby CHAKRABARTI. Physical properties and compact analysis of commonly used direct compression binders. *American Association of Pharmaceutical Scientists* [online]. 2003, **4**(4), 489-499. DOI: 10.1208/pt040462.
68. KAERGER, J. SEBASTIAN, S. EDGE, R. PRICE. Influence of particle size and shape on flowability and compactibility of binary mixtures of paracetamol and microcrystalline cellulose. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 2004, **22**(2-3), 173-179. DOI: 10.1016/j.ejps.2004.03.005.
69. LINDBERG, N-O a B HOLMQUIST. Optimizing the Friability of a Tablet Formulation. *Drug Development and Industrial Pharmacy* [online]. 2008, **13**(6), 1063-1067. DOI: 10.3109/03639048709068370.
70. GUPTA, Abhay, Robert L. HUNT, Rakhi B. SHAH, Vilayat A. SAYEED a Mansoor A. KHAN. Disintegration of Highly Soluble Immediate Release Tablets: A Surrogate for Dissolution. *American Association of Pharmaceutical Scientists* [online]. 2009, **10**(2), 495-499. DOI: 10.1208/s12249-009-9227-0.
71. MASAREDDY, R., A. KOKATE and V. SHAH. Development of Orodispersible Tizanidine HCl Tablets Using Spray Dried Coprocessed Exipient Bases. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2011, **73**(4), 392-396. DOI:10.4103/0250-474X.95616.

72. SANDHU, K a N SINGH. Some properties of corn starches II: Physicochemical, gelatinization, retrogradation, pasting and gel textural properties. *Food Chemistry* [online]. 2007, **101**(4), 1499-1507. DOI: 10.1016/j.foodchem.2006.01.060. ISSN 03088146.