

**Univerzita Karlova v Praze**  
**Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**

KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE

**RIGORÓZNÍ PRÁCE**

Studium lisovatelnosti přímo lisovatelné maltosy

**2007**

**Mgr. Eva Balhárková**

Děkuji paní PharmDr. Jitce Mužíkové, Ph.D. za odborné vedení, materiály, cenné rady a připomínky při vypracování mé rigorózní práce a rovněž ostatním pracovníkům Katedry farmaceutické technologie za vytvoření příznivých pracovních podmínek.

# OBSAH

<b>1 ÚVOD .....</b>	<b>4</b>
<b>2 TEORETICKÁ ČÁST .....</b>	<b>5</b>
2.1 Tablety - definice, dělení, výroba .....	5
2.2 Přímé lisování .....	10
2.3 Suchá pojiva .....	14
2.3.1 Suchá pojiva rozpustná .....	20
2.3.1.1 Přímě lisovatelné cukry.....	20
2.3.1.2 Cukerné alkoholy .....	24
2.3.1.3 Maltosa, Advantosa <sup>TM</sup> 100.....	30
2.3.2 Suchá pojiva nerozpustná.....	33
2.4 Mazadla .....	39
2.4.1 Dělení mazadel.....	39
2.4.2 Stearan hořečnatý .....	41
2.4.3 Stearyl fumarát sodný .....	43
2.4.4 Vliv mazadel na vlastnosti přímo lisovaných tablet .....	44
<b>3 CÍL PRÁCE .....</b>	<b>50</b>
<b>4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST .....</b>	<b>51</b>
4.1 Použité suroviny.....	51
4.2 Použité přístroje a zařízení .....	52
4.3 Postup práce .....	53
4.3.1 Příprava tabletovin.....	53
4.3.2 Příprava tablet.....	54
4.3.3 Měření destrukční síly a výpočet pevnosti tablet v tahu.....	55
4.3.4 Měření doby rozpadu tablet .....	56
<b>5 TABULKY A GRAFY .....</b>	<b>58</b>
<b>6 DISKUSE .....</b>	<b>82</b>
<b>7 ZÁVĚR.....</b>	<b>85</b>
<b>8 LITERATURA .....</b>	<b>86</b>
<b>9 SOUHRN.....</b>	<b>91</b>

# 1. ÚVOD

Přímé lisování je velmi perspektivní technologie výroby tablet. Bylo by značně ekonomické, kdyby mohla být granulace z výroby tablet plně eliminována a výroba by probíhala pouze procesem přímého lisování. Tato myšlenka je však omezena problémy s lisovatelností, sypností, lubrikací, segregací, určitým dilučním potenciálem suchých pojiv a některými dalšími nevýhodnými jevy spojenými s přímým lisováním. Přesto se na rozvoji této technologie neustále pracuje, objevují se nové pomocné látky, staré se zdokonalují, modifikují se jejich vlastnosti různými metodami jako jsou alternativní krystalizační techniky, sprayové sušení, aglomerace a další. Výzkum v oblasti přímo lisovatelných plniv nebo-li suchých pojiv je tedy velmi aktuální.

Také tato práce je věnována studiu vlastností výlisků ze suchého pojiva Advantose<sup>TM</sup> 100, což je sprayově sušený produkt krystalické maltosy, disacharidu běžně používaného ve farmaceutickém i potravinářském průmyslu.

## 2. TEORETICKÁ ČÁST

### 2.1 TABLETY – DEFINICE, DĚLENÍ, VÝROBA

I v novém tisíciletí jsou tablety stále nejrozšířenější lékovou formou. Tvoří více než 80 % všech lékových forem. Hlavním důvodem jejich velké oblíbenosti je jednoduchá výroba, pohodlné dávkování a vysoká stabilita ve srovnání s kapalnými nebo polotuhými lékovými formami.<sup>1</sup>

#### **Definice**

Tablety (Tabletatae) jsou tuhé, pevné, tvarově určité výlisky z práškovitých nebo granulovaných léčiv a pomocných látek (tabletoviny), disperzní systému plynné fáze (vzduchu) ve fázi tuhé, v kterém obsah vzduchu (pórovitost) může být velmi malý.<sup>2</sup> Jsou určeny k perorálnímu podání, obvykle se získávají slisováním stejných objemů částic. Některé tablety se polykají celé, některé se žvýkají, některé se před podáním rozpouštějí nebo dispergují ve vodě a některé se ponechají v ústech, kde se z nich uvolňuje léčivá látka.<sup>3</sup>

Latinské a od něho odvozené české označení vychází ze slova tabletta, což je destička, tabulka, a vztahuje se ke tvaru tohoto léku. Název compressi (komprimáty) souvisí se slovem comprimere, česky slisovat.<sup>2</sup>

Částice jsou tvořeny jednou nebo více léčivými látkami s pomocnými látkami nebo bez nich. Pomocnými látkami jsou plniva, pojiva, vlhčiva, rozvolňovadla, kluzné látky, látky modifikující uvolňování léčiv v trávicím traktu, barviva schválená oprávněnou autoritou a chuťové a aromatické přísady.<sup>3</sup>

#### **Dělení<sup>3</sup>**

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

Podle místa uvolnění v gastrointestinálním traktu se rozlišují tablety s liberací v dutině ústní, v žaludku a v tenkém střevě.

Současně platný Český lékopis 2005 rozlišuje tyto druhy tablet:

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

### **Neobalené tablety (Tablettae non obductae)**

Jsou to jednovrstevné tablety vzniklé prostým lisováním částic a vícevrstevné tablety skládající se ze soustředných nebo souběžných vrstev získaných postupným lisováním částic různého složení. Použité pomocné látky nejsou výslovně určeny k řízení uvolňování léčivé látky v trávících tekutinách. Neobalené tablety mají obecné znaky tablet. Na lomu pozorovaném pod lupou je patrna stejnoměrná struktura (jednovrstevné tablety) nebo vrstevnatá struktura (vícevrstevné tablety), ale nejsou patrné žádné známky obalování.

### **Obalené tablety (Tablettae obductae)**

*Synonyma:* Obalované tablety, dražé, potahované tablety

Obalené tablety jsou tablety tvořené jádry pokrytými jednou vrstvou nebo více vrstvami ze směsi různých látek, jako jsou přírodní nebo syntetické pryskyřice, gumy, želatina, neaktivní a nerozpustná plniva, cukry, změkčovadla, polyoly, vosky, oprávněnou autoritou schválená barviva, někdy chuťové a aromatické přísady, léčivé látky. Látky určené k obalování jsou obvykle nanášeny ve formě roztoků nebo disperzí, za podmínek umožňujících odpaření rozpouštědla. Je-li obalovanou vrstvou velmi tenká vrstva polymeru, jedná se o filmem potažené tablety. Obalené tablety mají hladký povrch, který je často zbarven a může být leštěný. Na lomu pozorovaném pod lupou je patrné jádro obklopené jednou nebo více souvislými vrstvami rozdílné struktury.

### **Šumivé tablety (Tabulettae effervescentes)**

*Synonymum:* Efervety

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

### **Tablety pro přípravu roztoku (Tabulettae pro solutione)**

*Synonymum:* Rozpustné tablety

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

### **Tablety pro přípravu disperze (Tabulettae pro dispersione)**

Jsou to neobalené nebo filmem potažené tablety určené před podáním k dispergaci ve vodě za vzniku homogenní disperze.

### **Perorální tablety dispergovatelné v ústech (Tabulettae perorales pro dispersione)**

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

### **Tablety s řízeným uvolňováním (Tabulettae cum liberatione modificata)**

Jsou to obalené nebo neobalené tablety připravené pomocí vybraných pomocných látek nebo vybraných postupů použitých samostatně nebo v kombinaci tak, aby se dosáhlo vhodné rychlosti, místa nebo času uvolňování účinné látky (látek). Tablety s řízeným uvolňováním zahrnují tablety s prodlouženým uvolňováním, tablety se zpožděným uvolňováním a tablety s pulzním uvolňováním.

### **Enterosolventní tablety (Tabulettae enterosolventes)**

*Synonyma:* Acidorezistentní tablety, gastrorezistentní tablety

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

Tablety s acidorezistentním obalem mají charakter obalených tablet.

### **Orální tablety (Tabulettae orales)**

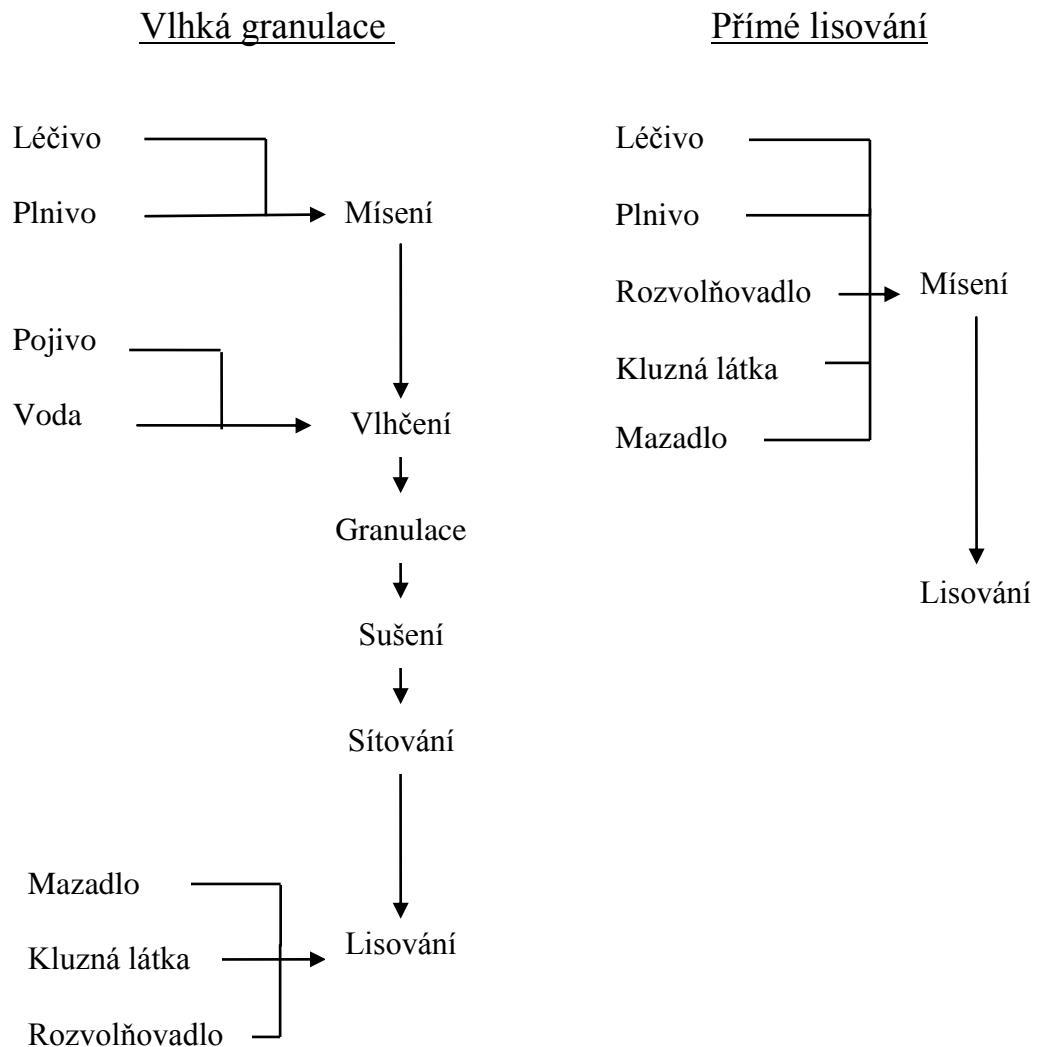
*Synonyma:* Tablety působící v dutině ústní, oriblety

Jsou to obvykle neobalené tablety, jsou určeny k pomalému uvolňování a místnímu účinku léčivé látky (látek) nebo k uvolňování a vstřebávání léčivé látky (látek) v určité části úst. Tyto tablety se vkládají na jazyk, pod jazyk, za dásně, žvýkají se, přilepují na sliznici.



## Výroba tablet <sup>4,5</sup>

Výroba tablet začíná přípravou tabletoviny, a to buď smícháním léčiv a pomocných látek v předepsaném poměru bez předchozí granulace, kdy jde o tzv. přímé tabletování (přímé lisování), nebo smícháním granulátu s extragranulárními pomocnými látkami, tj. rozvolňovadly, mazadly a kluznými látkami.<sup>4</sup>



Obr.1. Schéma porovnávající přímé lisování s vlhkou granulací <sup>5</sup>

## 2.2 PŘÍMÉ LISOVÁNÍ<sup>6</sup>

Do počátku padesátých let 20. století byla většina tablet vyráběna procesem vyžadujícím granulaci práškových složek před tabletováním. Výjimku tvořily pouze jednoduché krystalické látky, nejčastěji anorganické soli jako je chlorid sodný, bromid sodný a bromid draselný, které mají pravidelnou krystalickou mřížku a lisují se snadno.

Vlhká granulace jako proces výroby tablet není ideální z důvodů neekonomičnosti procesu, přítomnosti tepla a vlhkosti a s tím související nižší stabilitou a horší desintegrací tablet. Proto byly do výroby zaváděny nové, modernější pomocné látky, které mají dobrou sypnost a lisovatelnost a efektivnější mechanická zařízení, která umožnila výrobu přímým lisováním.

První pomocnou látkou speciálně navrženou pro přímé lisování byla sprayově sušená laktosa uvedená na trh v 60. letech 20. století. I když se později ukázaly její nedostatky, především nízká lisovatelnost a nestálost barvy, započala „revoluci v přímém lisování.“ Dalšími přímo lisovatelnými pomocnými látkami, které se začaly objevovat na farmaceutickém trhu byla mikrokystalická celulóza (*Avicel PH*), dále pak částečně předbobtnalý škrob (*Starch 1500*), který má vyšší sypnost a lisovatelnost v porovnání s přírodním škrobem a přitom si ponechává své rozvolňovací vlastnosti. Emcompress, volně sypný, lisovatelný fosforečnan divápenatý, řada přímo lisovatelných cukrů – Nutab, Di-Pac, Emdex, produkty sorbitolu a mannitolu a další suchá pojiva byla zaváděna na trh. Ve stejné době se také začaly upravovat zařízení pro lisování, rozvíjely se nové tabletovací lisy, vylepšila se plnicí fáze prášků do matrice a předlisování, což usnadnilo rozvoj přímého lisování.

V rozmezí let 1970 – 1996 se v *International Pharmaceutical Abstracts* objevilo více než 500 odkazů k přímému lisování a zájem o tuto techniku neopadá. Začátkem 90. let Spojené státy vyráběly asi 50 % všech tablet přímým lisováním.<sup>5</sup> Relativní jednoduchost přímo lisovacího procesu ve srovnání s vlhkou granulací je zřejmá z obr. 1.

## **Výhody přímého lisování <sup>6</sup>**

### **Ekonomičnost procesu**

Ve srovnání s vlhkou granulací jsou úspory při přímém lisování zřejmé ať už se jedná o úspory času, menší nároky na výrobní prostory a zařízení, menší spotřebu surovin a energie. Omezení validních procesů je dáno tím, že byl vynechán mezistupeň výroby tablet – výroba granulátu.

### **Eliminace tepla a vlhkosti**

Zbytečná expozice léčiv teple a vlhkosti vedla ke snížení stability léčiv. I když některé přímo lisovatelné pomocné látky obsahují vysoký stupeň vlhkosti, jedná se o hydrátovou vodu (např. monohydrát laktosy) nebo vodu vázanou ve vodíkových vazbách (např. mikrokrytalická celulóza). Tato vlhkost je pak nedostupná pro chemickou degradaci.

### **Optimalizace rozpadu tablet**

Každá jednotlivá částice léčiva je uvolněna z matrix tablety a je přímo dostupná pro disoluci. Oproti tomu proces vlhké granulace, kdy jsou malé částice léčiva „slepeny“ pomocnými látkami do velkých aglomerátů je v přímém protikladu principu zvyšování povrchu částic k urychlení uvolnění léčiv. Nicméně pro většinu tabletových formulací je nezbytné přidání rozvolňovačů pro dosažení optimálního rozpadu částic.

### **Účinek stárnutí tablet na disoluční poměr**

Změny v disolučních profilech jsou méně patrné u tablet vyrobených přímým lisováním než vyrobených vlhkou granulací.

## **Nevýhody přímého lisování<sup>6</sup>**

Přímé lisování má ovšem i řadu nevýhod, mezi které patří:

### **Problémy s lisovatelností**

Řada léčiv není lisovatelná ve své krystalické ani amorfní podobě. Tablety obsahující vyšší dávku léčiva, které má špatné sypné vlastnosti nebo špatnou

lisovatelnost nemohou být vyráběny přímým lisováním. Suchá pojiva mají totiž omezený diluční potenciál (=poměr hmotnosti suchého pojiva k hmotnosti léčivé látky, při kterém si ještě suché pojivo zachovává lisovatelnost)

### **Problémy se segregací**

Jak bylo uvedeno výše, před přímým lisováním dochází nejprve k mísení léčiva a pomocných látek. Přímě lisovatelné směsi ovšem podléhají segregaci po mísení, které je způsobené rozdílnou hustotou částic. Tomuto problému se můžeme vyhnout pokud budeme mísit léčiva a pomocné látky o přibližně stejné hustotě a distribuci částic.

### **Problémy při mísení**

Nedostatek vlhkosti v přímě lisovatelné směsi zvyšuje statické změny, při kterých mohou vznikat aglomeráty částic. To může vést k nedokonalému mísení.

### **Mikronizace**

V současné době je mnoho léčiv mikronizováno pro dosažení optimální disoluce a biodostupnosti. Mikronizace ovšem zvyšuje mezičásticové tření a snižuje práškovou sypnost, což vede k nižší lisovatelnosti.

### **Problémy s obsahovou stejnoměrností**

Obsahová nestejnoměrnost léčiva a pomocných látek vede k problémům při mísení tabletové směsi a negativně ovlivňuje i její sypnost.

### **Nízká sypná hustota**

Materiály mající nízkou sypnou hustotu nemohou být lisovány přímo, protože vyrobené tablety jsou příliš tenké.

### **Problémy s lubrikací**

Přidání mazadel do přímě lisovacích práškových směsí je mnohem komplikovanější proces než lubrikace u klasické granulace. Suchá pojiva jsou více citlivá na přídavek mazadel.

### Omezená barevnost tablet

Není možné získat metodou přímého lisování tablety jednotné syté barvy. Použitím vysoce mikronizovaných laků se daří dosáhnout široké palety lehce pastelových barev tablet.

### Cena pomocných látek

Pomocné látky pro přímé lisování jsou většinou dražší, což je způsobeno neměnností jejich fyzikálních a mechanických vlastností během přímého lisování. Tyto vlastnosti musí být přesně definovány a kontrolovány. Vyšší cena je ovšem vyvážena úsporami času, výrobního prostoru, menším přístrojovým vybavením, atd.

Tab. č. 1: Formulační a procesní rozdíly přímého lisování a vlhké granulace <sup>6</sup>

Vlhká granulace		Přímé lisování
	<u>lisovatelnost</u>	
pevnější tablety pro čistá lisovatelná léčiva		problém pro léčiva o vysokých dávkách
	<u>sypnost</u>	
celkově výborná		nižší, často vyžaduje přidání kluzných látek
	<u>velikost částic</u>	
větší částice-menší povrch		menší částice-větší povrch
	<u>obsahová stejnoměrnost</u>	
jednotná velikost granulí		možnost segregace podle velikosti částic
	<u>mazadla</u>	
málo citlivé k mazadlům z hlediska snížení pevnosti		více citlivé- nutná minimální doba mísení
	<u>rozpad</u>	
problém s granulemi		rychlejší rozpad
	<u>disoluce</u>	
pomalejší disoluce		rychlejší disoluce

	<u>cena</u>	
vyšší díky drahému strojovému vybavení, delší době přípravy, vyšší spotřebě energie a validaci procesů		roste s cenou surovin a kontrolou jejich kvality
	<u>stabilita</u>	
problém tepla a vlhkosti disoluční poměr může s časem klesat		tabletovací směs není vystavena ani teplu ani vlhkosti, disoluční poměr se mění jen vzácně
	<u>rychlost tabletování</u>	
vyšší		nižší
	<u>prašnost</u>	
méně prašná metoda		více prašná metoda
	<u>barva</u>	
sytá		lehce pastelová

### 2.3 SUCHÁ POJIVA <sup>7</sup>

Suchá pojiva (přímo lisovatelná plniva) jsou pomocné látky, umožňující přímé lisování. Ve většině případů jsou běžným materiálem, který byl modifikován při chemickém výrobním procesu, aby získal lepší sypnost a lisovatelnost. Jejich fyzikální a chemické vlastnosti jsou proto velmi důležité.

Úspěšná formulace tablet vznikajících metodou přímého lisování závisí na těchto faktorech:

- lisovatelnosti
- tokových vlastnostech
- obsahové stejnoměrnosti
- použití mazadel
- morfologii suchých pojiv

Důležitost standardizace surovin a mísících parametrů nemůže být opomenuta. Preformulační studie jsou velmi důležité při přímém lisování tablet.

## Charakteristiky přímého lisování <sup>7</sup>

### **Lisovatelnost**

Formulace musí být provedena tak, aby byla zaručena optimální pevnost tablet, aniž by při lisování byla vyvinuta nadměrná lisovací síla, a aby byl zajištěn rychlý rozpad tablety a disoluce léčiva. V případě, že léčivo tvoří relativně malou část tablety, nevyskytne se obvykle žádný problém a zájem se tudíž obrací na homogenickou distribuci léčiva v tabletě a obsahovou stejnoměrnost. Často se ale stává, že léčivo tvoří větší část finální tabletové hmotnosti, funkční vlastnosti účinných látek, jejich typ a koncentrace jsou tedy velice důležité. Vzhledem k aktivním látkám je důležité určit účinek velikosti částic na lisovatelnost stejně jako účinek krystalické struktury (krystalická nebo amorfní forma) na lisovatelnost.

Nejúčinnějším suchým pojivem je mikrokrystalická celulóza (MCC). Může významně zvýšit pevnost tablet už při koncentracích od 3 do 5 %. Tento poznatek můžeme využít především tehdy, je-li hlavním problémem při výrobě tablet jejich lomivost. Při úrovni okolo 65 % může být mikrokrystalická celulóza použita jako pojivo ve formulaci s léčivem s extrémně nízkou lisovatelností.

Lisovatelnost různých pojiv je projednávána ve vztahu k jednotlivým látkám. Mnoho rozvolňovadel (např. škrob) nebo kluzných látek má negativní vliv na lisovatelnost. Rovněž u různých forem přímo lisovatelné laktosy je velký až dvojnásobný rozdíl v pevnosti výsledných tablet při použití ekvivalentní lisovací síly. Toto může být vysvětleno tím, že lisovací vlastnosti mohou být aditivní, např. směs mikrokrystalické celulózy a sprayově sušené laktosy má lisovací profil, který má proporční hodnotu přesně mezi hodnotami těchto jednotlivých pomocných látek. Nicméně antagonistické chování bylo rovněž demonstrováno, a to na směsích rychle rozpustných plniv jakými je např. dextrosa nebo sacharosa s celulosou nebo škrobem. Téměř všechny kombinace mikrokrystalické celulózy a lisovatelné dextrosy dávají nižší lisovací profil a delší desintegrační čas než tyto látky samotné.

Téměř všechna rozvolňovadla snižují lisovatelnost a zmenšují sytnost díky velikosti částic. Abychom dosáhli optimální desintegrace léku, je žádoucí, aby

velikost částic rozvolňovadel byla tak malá jak je to jen možné, nejlépe menší než je velikost částic léčiva. Toto ovšem není vždy reálné.

Jeden z největších pokroků v rozvoji přímo lisovací technologie a jejího převzetí průmyslem bylo zavedení tzv. „superdesintegrantů“. Tyto látky, mezi které patří např. kroskarmelosa N.F. (*AcDiSol*), krosповidon N.F. (*Polyplasdone XL*), sodný glykolát škrobu N.F. (*Explotab a Primogel*) dovolují rychlejší rozpad tablet a minimalizují měknutí tablet a problémy se sypností. Naštěstí přímé lisování obecně nevyžaduje tak vysoké koncentrace rozvolňovadel jako vlhká granulace, protože zde neexistuje na rozdíl od vlhké granulace problém intragranulární desintegrace.

Přímo lisovatelné směsi nemají tedy vždy ideální lisovatelnost. Problémy mohou být redukovány použitím jednoho nebo dvou předlisovacích stádií nebo použitím větších lisovacích válců.

Obecně se usuzuje, že tablety připravované metodou přímého lisování jsou hůře lisovatelné než tablety připravené pomocí vlhké granulace. Toto ovšem závisí z největší míry na použitých materiálech. Byly porovnávány formulace přímého lisování a vlhké granulace norfloxacinu a ukázalo se, že u formulace metodou přímého lisování byla lepší nejen desintegrace a disoluce ale také lisovatelnost.<sup>8</sup>

### **Tokové vlastnosti**

Tokové vlastnosti suchých pojiv jsou důležité nejen z důvodu přímého účinku na jednotnost plniva, a tedy jednotnost tabletoviny, ale také z důvodu role, kterou hrají při mísení a práškové homogenitě. Obecně při přímém lisování směsí se používají menší velikosti částic, tokové vlastnosti jsou zde proto mnohem vážnější problém než v případě vlhké granulace.

Specifikace tokových vlastností by měla být uvedena u všech léčiv i pojiv, která tvoří více než 5 % konečné tabletoviny. Sypnost léčiva se stává významným faktorem, je-li léčivo mikronizované nebo je-li ho celkově větší podíl. Pokud je množství léčiva malé, tento problém může být překonán správnou volbou plniva. Nicméně pokud léčivo tvoří větší část hmotnosti tablety, je použití kluzných látek a volba vhodného plniva nezbytná. Nejpoužívanější



kluznou látkou je koloidní oxid křemičitý, např. *Cab-O-Sil* a *Syloid*. Obecně jsou používány v koncentracích od 0,1 do 0,25 %. Při použití vyšších koncentrací se častěji vyskytují váhové odchylky tablet a tabletová pevnost je menší. Nicméně vyšší koncentrace může být užitečná jako mazadlo a může redukovat lepení tabletovin na stěny matrice a na razidla.

Řada suchých pojiv je účelově navržena tak, aby dávaly dobré tokové vlastnosti. V mnoha případech jsou tokové vlastnosti v přímém vztahu k velikosti částic. Nízké tokové vlastnosti mají dvě plniva: mikrokrytalická celuloza a škrob.

Trend vedoucí k vyšším výkonům tabletovacích lisů si vyžádal rozvoj sofistikovanějších násypek, protože u starších tabletovaček klidová doba dutiny zápusťky v kontaktu s násypkou nebyla dostatečná, aby splňovala jednotné plnění. Existují dva základní postupy vedoucí ke zvýšení napájecí efektivity: a) „natlačit“ materiál do dutiny zápusťky, b) zlepšit tokové vlastnosti materiálu přímo nad dutinou zápusťky tak, aby tento materiál přirozeně padal dolů. Druhý z výše jmenovaných postupů je v praxi proveditelnější a slouží jako základ pro vylepšení mnoha tabletovacích lisů. Jeden takový systém, navržený Manesty Corporation, zaměstná rotační dávkovač se dvěma horizontálními lopatkami, které se otáčejí v opačných směrech. Použití právě takovýchto zařízení může být užitečné pro dosažení optimálních tokových vlastností, kterých nedosáhneme ani pečlivým výběrem pomocných látek a jejich koncentrace.

### **Obsahová stejnoměrnost**

Úzký rozsah velikosti částic komponent a podobně také částicová hustota, snižují příležitost pro segregaci. Je důležité připomenout, že pravá hustota a nikoli sypaná hustota je důležitá při segregaci. Celuloza a škrob mají tendenci mít nižší skutečnou hustotu než cukry nebo anorganické sloučeniny. Nicméně malé a hranaté tvary částic mikrokrytalické celulosy znesnadňují prosévání ostatních plniv dolů přes volné prostory ve směsi materiálu, a tudíž nedochází k segregaci. Hlavní problém se segregací se ovšem může vyskytnout u plniv, která mají kulovitý tvar částic, hlavně pokud je částice větší jako je tomu v případě lisovatelné dextrosy (*Emdex*). V takovémto případě je nezbytné vybrat jinou

pomocnou látku k zaplnění prázdného prostoru nebo účelně předmístit mikronizované léčivo s plnivem o velké velikosti částic. Tento přístup je doporučován Hoem a Crooksem, kteří smísili sulphamethazol (s průměrem částice 2  $\mu\text{m}$ ) s přímo lisovatelným tabletovým plnivem o velké velikosti částic. Po smísení se 180-250  $\mu\text{m}$  frakce přímo lisovatelné sacharosy (*DiPac*) po dobu 100 minut směs nevytvořila segregát. Toto je vysvětlováno povrchovou přitažlivostí částic léčiva k plnivu.<sup>9</sup>

## **Lubrikace**

Použití mazadel u přímo lisovatelných práškových směsí je mnohem složitější než u klasické granulace. Obecně problémy spojené s lubrikací přímo lisovatelných směsí mohou být rozděleny do dvou základních kategorií:

- a) výběr typu a množství mazadla potřebného pro adekvátní lubrikaci;
- b) změkčující účinky mazadel.

Podrobněji se touto problematikou zabývám v kapitole 2.4 Mazadla

## **Morfologie suchých pojiv<sup>7</sup>**

Lisovatelnost suchých pojiv může být mnohem jednodušeji pochopitelná posouzením morfologie jednotlivých částic. Jak již bylo napsáno výše, mnoho přímo lisovaných plniv jsou minigranuláty, v nichž jsou látky nějakým způsobem aglomerovány nebo granulovány po chemické nebo fyzikální modifikaci.

Skenovací elektronový mikroskop poskytuje unikátní nástroj k vizualizaci takovýchto modifikací. Tento elektronový mikroskop byl používán Hessem k zobrazení účinku lisovací síly a účinku rozvolňovadel na morfologii tablet.<sup>10</sup> Použití skenovacího elektronového fotomikrografu pro charakteristiku přímo lisovatelných pomocných látek bylo poprvé zaznamenáno Shangrawem a kolektivem.<sup>11,12</sup>

Sprayově sušená laktosa jsou vlastně aglomeráty složené z malých  $\alpha$ -monohydrátových krystalů držících dohromady pomocí amorfni hmoty. Sprayové sušení vyžaduje rozprašení vodného roztoku do sušící komory, kde dochází k odpaření rozpouštědla na velkém mezipovrchu za současného

ochlazení teplého vzduchu. Výsledný sprayově sušený materiál je tvořen porézními, kulovitými aglomeráty pevných částic, které jsou jednotné velikosti. Tyto aglomeráty tedy mají nezbytný předpoklad toku a amorfní složka, která vzniká rychlým chlazením a rychlou krystalizací účinkuje jako pojivo.

Kokrystalizace sacharosy s modifikovanými dextryny mění jednoduché sacharosové krystaly do vysoce deformovatelných agregátů krystalů.

Vláknitou celulosu není možné zužitkovat jako plnivo, není-li mechanicky formována do shluků velkých částic, které zlepšují tokové vlastnosti i lisovatelnost. Kyselá hydrolyza celulosy a následné sprayové sušení vláken vytvořilo volně tekoucí prášek, což přineslo revoluci do přímého lisování tablet. Tento produkt, mikrokrytalická celulosa nejenže tvoří extrémně pevné tablety, ale má také schopnost zlepšovat lisovatelnost jiných látek. Je přidáván v koncentracích od 10 do 30 %.

Skenovací elektronový fotomikrograf nemletého fosforečnanu vápenatého poskytl důkaz přítomnosti agregátů krystalů, které se roztříští a dávají tabletám pevnost. Aglomerace škrobu s částečně hydrolyzovaným škrobem vedla k formování volně tekoucích lisovatelných částic.

Žádné suché pojivo nemá ideální vlastnosti mezi které patří: co nejlepší lisovatelnost, co nejlepší sypanost, dobré mísící vlastnosti, nízká citlivost k mazadlům, fyziologická inertnost, dobrá stabilita, konstantní kvalita, dostupnost po celém světě, nízká cena, vysoký diluční potenciál (=poměr hmotnosti suchého pojiva k hmotnosti léčivé látky, při kterém si ještě pomocné látky zachovávají lisovatelnost)... Proto se většinou kombinují i s jinými pomocnými látkami, aby směs získala co nejvýhodnější tabletovací vlastnosti.<sup>5</sup>

Některé pomocné látky mohou mít více funkcí, v závislosti na koncentraci, při níž se používají. Např. mikrokrytalická celulosa může být použita jako mazadlo (při koncentraci 5-20 %), jako rozvolňovadlo (5-15 %) nebo jako suché pojivo (20-90 %).

Suchá pojiva lze rozdělit na základě jejich rozpustnosti ve vodě na:

- rozpustná ve vodě
- nerozpustná ve vodě

### 2.3.1 Suchá pojiva rozpustná

#### 2.3.1.1 Přímě lisovatelné cukry

##### Laktosa<sup>13</sup>

synonyma: Saccharum lactis, mléčný cukr, laktobiosa

O- $\beta$ -D-Galactopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\alpha$ -D-glukopyranosa

Laktosa se používá jako plnivo a pojivo při výrobě tablet a kapslí a jako rozpustný a resorbovatelný základ zásypů. Je to přirozeně se vyskytující disacharid skládající se z galaktosy a glukosy. Je přítomna v mléku mnoha savců. Komerčně je připravována ze syrovátky. Kravské mléko obsahuje 4,4 - 5,2 % laktosy.  $\alpha$ -laktosa je připravována krystalizací ze supernasycených roztoků při teplotě pod 93,5 °C, zatímco  $\beta$ -laktosa je připravována válcovým sušením při teplotě vyšší než 93,5 °C.<sup>14</sup>

Dnes je komerčně dostupných mnoho různých stupňů laktosy, které mají rozdílné fyzikální vlastnosti, různou distribuci velikosti částic a odlišné tokové vlastnosti, což umožní výběr nejvhodnějšího materiálu pro konkrétní použití. Patří sem např. monohydrát  $\alpha$ -laktosy, sprayově sušená laktosa a v menší míře rovněž bezvodá  $\beta$ -laktosa. V následujících odstavcích jsou popsány základní přímo lisovatelné stupně laktosy.

##### Monohydrát $\alpha$ -laktosy

Monohydrát  $\alpha$ -laktosy známý též pod názvy hydrátová laktosa nebo pravidelná laktosa je nejběžněji užívanou formou laktosy. Nejčastěji se používá v práškové (mleté) formě jako plnivo do tablet a připravuje se technikou vlhké granulace. V přímém lisování se uplatňují zejména hrubé pravidelné stupně a

sítované krystalické frakce  $\alpha$ -laktosy monohydrátu (zvláště 100-mesh) pro jejich výborné tokové vlastnosti.

Celkový obsah vlhkosti je přibližně 5 %, ale jen 0,2 % je volná voda. Zbytek je voda krystalová a ta je nedostupná pro reakci s léčivými složkami citlivými na vlhkost. Krystalický monohydrát  $\alpha$ -laktosy vykazuje vyšší křehkost než ostatní modifikace laktosy, např. bezvodá  $\beta$ -laktosa nebo sprayově sušená laktosa, a to díky hranatějšímu tvaru monohydrátu  $\alpha$ -laktosy.

Přítomnost 20 %  $\alpha$ -laktosy v tabletech prodlužuje desintegrační čas. Tento jev je vysvětlen přítomností malých pórů  $\alpha$ -laktosy umožňujících pouze pomalou penetraci vody do tablety. Můžeme mu předejít přidáním rozvolňovače do tabletové směsi jako je např. krospovidon.

#### Bezvodá $\beta$ -laktosa

Jedná se o speciálně vyvinutý stupeň přímo lisovatelné laktosy, který je známý pod komerčním názvem *Pharmatosa DCL 21*, příp. *anhydriická DT laktosa*. Je složena z aglomerovaných extrémně jemných krystalků produkovaných válcovým sušením roztoku monohydrátu a následným rozdrcením a proséváním. Tyto produkty obsahují okolo 80 % bezvodé  $\beta$ -laktosy, zbytek tvoří  $\alpha$ -laktosa. Bezvodá laktosa neobsahuje žádnou hydrátovou vodu. Obsah vody je menší než 0,5 %.

Tokové vlastnosti bezvodé laktosy nejsou optimální, protože obsahuje velké množství jemných částic. Synost může být vylepšena přidáním kluzných látek jako je např. *Cab-O-Sil*. Má ale výborné lisovací vlastnosti a nízkou citlivost k mazadlům. Vynikající pojivové vlastnosti jsou vysvětlovány strukturou částic a velkým povrchem.

Díky nízkému obsahu vlhkosti je bezvodá  $\beta$ -laktosa ideální pomocnou látkou pro léčiva, jež jsou na přítomnost vlhkosti citlivá.

#### Sprayově sušená laktosa

Sprayově sušená laktosa (známá také pod názvy *Fast Flo*, *Pharmatosa DCL 11* nebo *Zeparox*) byla prvním produktem speciálně vyvinutým pro přímé lisování tablet. I přes vylepšené pojivové a tokové vlastnosti ve srovnání s  $\alpha$ -

laktosou monohdrátem, první do praxe zavedené sprayově sušené laktosy se potýkaly s problémy jako bylo hnědnutí během uchovávání způsobené přítomností nečistot (zejména 5-(hydroxymethyl)-2-furaldehydem) a zvýšenou reaktivitou s primárními aminy.

Sprayově sušená laktosa obsahuje sférické krystaly monohdrátu  $\alpha$ -laktosy (okolo 80 - 85 %) „slepené“ dohromady amorfní laktosou (15 – 20 %). Amorfní laktosa je výsledek rychlé dehydratace rozpuštěné laktosy v suspenzi používané při sprayovém sušení. Obsah vlhkosti je okolo 5 %, malá část je volná voda, zbytek krystalická voda  $\alpha$ -laktosy monohdrátu. Výborné tokové vlastnosti jsou vysvětlovány sférickým tvarem částic.

Sprayově sušená laktosa má ale špatnou lisovatelnost, vyžaduje vysoký lisovací tlak a má relativně nízký diluční potenciál.

#### Aglomerovaná laktosa

Přeměnou na granulovanou formu můžeme zlepšit vazebné vlastnosti  $\alpha$ -laktosy monohdrátu. Mezi komerčně dostupné aglomerované laktosy patří *Tablettosa*. *Tablettosa* je produkovaná fluidně-granulačním sušením, skládá se téměř výhradně z agregátů krystalků  $\alpha$ -laktosy monohdrátu a neobsahuje žádný podíl amorfní laktosy. Jinou na trhu dostupnou aglomerovanou laktosou je *Pharmatosa DCL 15*.

#### Sacharosa<sup>7</sup>

*Synonyma:* Saccharosum,  $\beta$ -D-fruktofuranosyl- $\alpha$ -D-glukopyranosid

Jedná se o bílý krystalický prášek, sladké chuti. Vyrábí se rafinací řepného nebo třtinového cukru, je velmi lehce rozpustná ve vodě, těžko v lihu. Ve výrobě tablet se uplatňuje jako plnivo, pojivo při vlhké granulaci, suché pojivo, chuťové korigens. Rovněž se používá při obalování dražé a při přípravě sirupů. Velké krystaly poskytují sacharose dobré sypné vlastnosti, ale špatnou lisovatelnost, proto byla převedena do několika modifikací. Na sacharose založená plniva nebo pojiva vhodná pro přímé lisování jsou známa jako *lisovatelné cukry* a vyrábějí se pod ochrannými značkami, např. *Di-Pac*, což je krystalický produkt obsahující

97 % sacharózy a 3 % maltodextrinu, dále pak *Nu-Tab*, skládající se z 95 % sacharózy, 4 % invertního cukru, zbytek tvoří kukuřičný škrob a stearan hořečnatý.

Při použití sacharózy jako součástí tabletoviny je na místě opatrnost, jelikož tablety s vyšším obsahem této pomocné látky zhoršují rozpadavost při delším skladování. Primárně je sacharosa používána při přípravě přímo lisovatelných žvýkacích a orálních tablet. Její tabletovací vlastnosti mohou být ovlivněny malými změnami v úrovni vlhkosti. Tablety vystavené vyšší vlhkosti měknou díky hygrokopické povaze sacharózy. Lisovatelné cukry obsahující invertní cukry (např. *Nu-Tab*) jsou více hygrokopické než cukry obsahující maltodextriny (např. *Di-Pac*) díky absenci redukujících cukrů.<sup>15</sup>

Lisovatelný cukr je inkompatibilní se zředěnými kyselinami, které způsobují jeho hydrolyzu na invertní cukr a s alkalickými hydroxidy s nimiž reaguje za vzniku cukrů.<sup>16</sup>

## Dextrosa<sup>17</sup>

Synonymum: D-(+)-glukopyranosa monohydrát

Dextrosa je používána při přímém lisování jako plnivo a pojivo, zejména u žvýkacích tablet, dále se užívá v roztocích jako tonikum a sladidlo. Je možné i její použití terapeutické, kdy se využívá v parenterální nutriční výživě. Tablety vyrobené z dextrosy, ve srovnání s laktosou, vyžadují více mazadel a mají tendenci tvrdnout. Mírné redukční vlastnosti dextrosy mohou zvýšit stabilitu léčiv, která jsou citlivá na oxidaci.

Dextrosa se vyskytuje jako krystalky nebo jako bílý krystalický nebo granulovaný prášek, je sladké chuti, bez barvy a zápachu. Má dobrou stabilitu pokud se uchovává na chladném, suchém místě. Vodné roztoky mohou být sterilizovány autoklávem. Výrazné zahřátí ovšem může způsobit snížení pH a karamelizaci roztoků. V aldehydické formě může dextrosa reagovat s aminy, amidy, aminokyselinami, peptidy a proteiny. Dextrosa může způsobit hnědnutí tablet obsahujících aminy.

Získává se izolací z rostlin a průmyslově pak kyselou a enzymatickou hydrolyzou škrobu, obvykle kukuřičného. Při teplotě do 50 °C se získá stabilní

krystalická forma monohydrát dextrosy, při teplotě nad 50 °C anhydriická forma a při ještě vyšší teplotě β-D-dextrosa, která má bod tání v rozmezí 148-155 °C.

Pojivové vlastnosti anhydridu dextrosy jsou příliš malé na to, aby postačily k tvorbě tablet, pouze směs anhydridu a monohydrátu dextrosy v poměru 1:1 může být přímo lisována. Samotná frakce monohydrátu dextrosy může být lisována přímo díky přísadce 1 % stearanu hořečnatého, nicméně výsledné tablety „víčkují“.<sup>15</sup>

Nejznámější modifikací dextrosy je *Emdex*. Tento produkt vzniká sprayovou krystalizací a obsahuje 90 - 92 % dextrosy, 3 - 5 % maltosy a zbytek glukosu. Je dostupný jak v anhydridové tak v hydrátové podobě. Studie ukázaly, že anhydridová forma je o něco lépe lisovatelná než monohydrát.<sup>7</sup>

### Maltodextrin<sup>7</sup>

Volně tekoucí aglomerovaný maltodextrin je použitelný pro přímé lisování tablet pod názvem *Maltrin*. Výsledný produkt je vysoce lisovatelný, zcela rozpustný a má velmi nízké hygroskopické vlastnosti.

### Maltosa

Maltosa ve formě firemního produktu *Advantosa™ 100* má sypanost jako fosforečnan divápenatý, lisovatelnost mikrokrytalické celulosy a rozpustnost lepší než laktosa.<sup>18</sup> Tato rigorózní práce se o ní zmiňuje podrobněji v kapitole 2.3.1.3 Maltosa, *Advantosa™ 100*.

#### 2.3.1.1 Cukerné alkoholy

Cukerné alkoholy jsou produkty redukce monosacharidů. Podobají se monosacharidům vlastnostmi fyzikálními, jako je velmi dobrá rozpustnost ve vodě, sladká chuť i vlastnostmi chemickými, přirozeně s výjimkou reakcí, které se váží na karbonylovou skupinu.<sup>19</sup>



## Mannitol<sup>20</sup>

Mannitol se pro farmaceutické formulace běžně užívá jako sladidlo, plnivo do tablet a tobolek, osmotické činidlo a při lyofilizaci jako přísada, která dodá struktuře lyofilizátu soudržnost. Kromě toho se využívá i v potravinářském průmyslu, zejména jako pomocná látka do žvýkaček, a to díky jeho sladké chuti a chladivému pocitu, který vyvolává v ústech. Mannitol je rovněž používán k zábraně zhoustnutí vodných antacidních suspenzí hydroxidu hlinitého (< 7 % w/v). Ve výrobě želatinových kapslí má funkci změkčovadla. V potravinářském průmyslu se používá jako objemové činidlo.

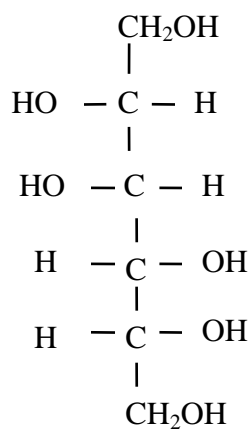
Jedná se o D-mannitol, hexahydrický alkohol odvozený od manosy, isomer sorbitolu.

*Synonyma:* mannit; mannový cukr; E 421; *Pearlitol*

*Empirický vzorec:* C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>

*Molekulová hmotnost:* 182,17

*Strukturní vzorec:*



Vyskytuje se jako bílý krystalický prášek bez zápachu nebo jako volně sypné granule. Protože mannitol není hygroskopický, může být kombinován s léčivy citlivými na vlhkost. Jeho nevýhodou oproti sorbitolu je ovšem vyšší cena.<sup>13</sup>

Je to přirozeně se vyskytující cukerný alkohol nacházející se v tělních tkáních rostlin i živočichů; je přítomen v malém množství téměř ve všech druzích zeleniny. Byl objeven r. 1806 v maně, což je sladký exsudát z jasanu

manového (*Fraxinus ornus*).<sup>19</sup> Z této rostliny a jiných přírodních zdrojů se extrahuje horkým alkoholem nebo jiným rozpouštědlem. Komerčně je vyráběn katalytickou redukcí monosacharidů jako je manosa nebo glukosa.

Mannitol může být použit jak při přímém lisování tablet, kdy používáme granulované a sprayově sušené formy, tak při vlhké granulaci. Granulát, v němž je obsažený mannitol se lépe suší. Nemodifikovaný mannitol nemůže být používán při přímém lisování díky nízkým tokovým a lisovacím charakteristikám, proto byly vynalezeny produkty s vylepšenými tabletovými vlastnostmi. Přímě lisovatelný mannitol byl připraven např. sprayovým zmrazením taveniny, což bylo umožněno vysokou teplotní stabilitou mannitolu ve srovnání s ostatními cukry. Speciální přímě lisovatelnou formou mannitolu je *Pearlitol*. Jedná se o granulovaný mannitol s vynikajícími tokovými a lisovacími vlastnostmi, který je dostupný ve třech stupních, lišících se velikostí částic.<sup>13</sup>

## Sorbitol<sup>21</sup>

Sorbitol je vlhčivo, změkčovadlo, sladidlo, plnivo do tablet a tobolek. Oproti mannitolu je vysoce hygroskopický a má také významně vyšší rozpustnost ve vodě. Je široce používán nejen ve farmaceutických formulacích, ale také v kosmetickém a potravinářském průmyslu.

Jedná se o hexahydrický alkohol odvozený od mannosy a isomerický s mannitolem.

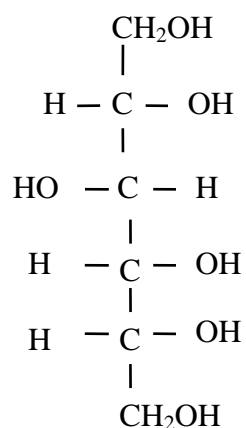
Přirozeně se vyskytuje v zralých plodech mnoha rostlin a poprvé byl izolován v roce 1872 z bobulí jasanu amerického (*Sorbus americana*). Průmyslově je připravován vysokotlakou hydrogenací glukosy v přítomnosti měděných, chromových nebo niklových katalyzátorů nebo elektrolytickou redukcí glukosy a kukuřičného sirupu. Pokud použijeme jako výchozí surovinu třtinový nebo řepný cukr, disacharid je nejprve hydrolyzován na dextrosu a fruktosu a teprve následně hydrogenován.

*Synonyma:* sorbit; D-sorbitol; E 420

*Empirický vzorec:* C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>

*Molekulová hmotnost:* 182,17

*Strukturní vzorec:*



Sorbitol je využíván jako plnivo ve formulacích tablet připravovaných buď vlhkou granulací nebo přímým lisováním. Stejně jako mannitol našel uplatnění ve výrobě žvýkacích tablet díky své příjemné sladké chuti a chladivému pocitu, který vyvolává v ústech. Při výrobě kapslí je využíván jako změkčovaadlo pro želatinu. V tekutých přípravcích sorbitol slouží jako plnivo u diabetických lékových forem, protože jeho metabolismus nezpůsobuje zvýšení krevního cukru nebo jako stabilizátor léčiv, vitamínů a antacidních suspenzí. U sirupů se využívá jako ochrana před krystalizací u hrdla lékovek. Sorbitol je dodatečně používán u injekčních a topických přípravků a terapeuticky jako osmotické laxativum.

Vyskytuje se jako bílý nebo téměř bezbarvý, krystalický prášek, je sladké chuti, bez zápachu. Existuje ve čtyřech krystalických polymorfních formách ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) a amorfní bezvodé formě. Je dostupný v různých formách jako jsou granule, vločky, pelety ale i ve formě prášku.

Tokové vlastnosti různých forem sorbitolu se liší v závislosti na velikosti částic a stupních. Jemné práškové stupně nemají dobrou sypnost, zatímco granulované stupně mají velmi dobré tokové vlastnosti.

Po perorálním podání je absorbován pomaleji z gastrointestinálního traktu než sacharosa a je metabolizován v játrech na fruktosu a glukosu. Jeho kalorická hodnota je přibližně 16,7 J/g (4 cal/g).

Nejčastějším vedlejším účinkem sorbitolu, který se ovšem využívá i terapeuticky, je jeho účinek laxativní. Příjmu většího množství sorbitolu (>20 g/den u dospělých) je proto lépe se vyvarovat. Obecně je sorbitol považován za více dráždivý než mannitol.

Komerčně dostupných je několik různých stupňů sorbitolu s různými polymorfními formami, velikostmi částic a různými fyzikálními charakteristikami. Nejstabilnější  $\gamma$ -sorbitol má nejlepší lisovatelnost, ale vykazuje nejdelší desintegrační a disoluční čas.  $\gamma$ -sorbitol je připravován buď ochlazením taveniny (komerčně dostupný pod názvem *Neosorb 20/60 DC*) nebo sprayovým sušením sorbitolového roztoku (na trhu dostupný pod názvem *Sorbitol Instant*). *Neosorb 20/60 DC* obsahuje velké téměř kulovité částice s hladkým povrchem, zatímco *Sorbitol Instant* se skládá z aglomerátů volně uložených, náhodně orientovaných, těsně spojených vláknitých krystalků. Ze sprayově sušeného sorbitolu se vyrábějí mnohem pevnější tablety než ze sorbitolu připraveného tavením.

Vysoká hygroskopicita sorbitolu omezuje jeho použití ve formulacích obsahujících léčiva, která se snadno rozkládají v přítomnosti vlhkosti. Během uchovávání při 50 % relativní vlhkosti (RH) a při pokojové teplotě se destrukční síla tablet připravených z *Neosorbu 20/60* nemění, ovšem již při RH 85 % tableta zkapalňuje.

Během uskladnění se tablety připravené ze sorbitolu stávají tvrdší. Tento účinek je způsoben rekrystalizací sorbitolu a tvorbou pevné sítě okolo tabletového jádra. Přidáním předbobtnalého škrobu do tabletovací směsi můžeme zabránit této rekrystalizaci.<sup>13</sup>

## Laktitol<sup>22</sup>

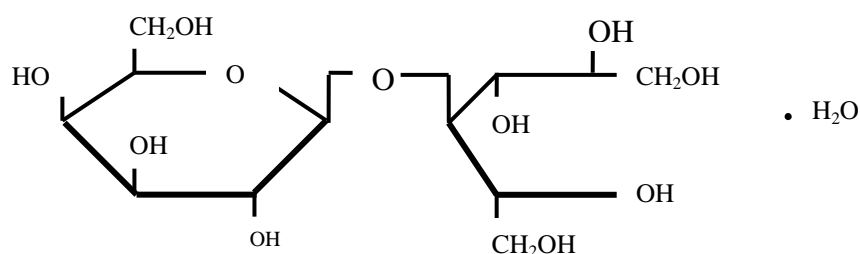
Jedná se o  $\beta$ -galaktosido-sorbitol. Je používán jako náhražka cukru, nezpůsobující vznik zubního kazu, příp. jako plnivo u pevných lékových forem, přímé lisování je možné.

*Synonyma:* laktobiosit; E 966; *Finlac DC*; *Finlac MCX*

*Empirický vzorec:*  $C_{12}H_{24}O_{11}$

*Molekulová hmotnost:* 344,32

*Strukturní vzorec:*



Laktitol se vyskytuje jako bílé orthorombické krystaly, je bez zápachu, sladké chuti, která způsobuje příjemný chladivý pocit v ústech. Je dostupný jak v práškové formě, tak ve formě krystalů o různé velikosti. Přímě lisovatelná forma, granulovaný laktitol, je ve vodě rozpustný produkt, skládající se z mikrokrytalických aglomerátů. Je dobře lisovatelný, poskytuje pevné tablety. Pevnost tablet není snížena mazadlem stearanem hořečnatým, pouze je prodloužena doba rozpadu.<sup>23, 24</sup>

Laktitol jako monohydrát je nehygroskopický a stabilní ve vlhkém prostředí. Je rovněž stabilní za tepla a neúčastní se Maillardovy reakce. V kyselém prostředí pomalu hydrolyzuje na sorbitol a galaktosu. Laktitol je velmi odolný k mikrobiologickému rozkladu a fermentaci. Doporučuje se uchovávat ho v dobře uzavřených nádobách.

Průmyslově se vyrábí katalytickou hydrogenací laktosy. Je považován za netoxickou a nedráždivou substanci. Nevstřebává se v tenkém střevě, ale je rozkládán střevní mikroflórou v tlustém střevě a je metabolizován nezávisle na

inzulinu. Ve velkých dávkách má laxativní účinek, ale v dávkách nižších než 20 g/den je tento účinek zanedbatelný.

Laktitol je sladký asi z jedné třetiny jako sacharosa, nepodporuje vznik zubního kazu a má kalorickou hodnotu 2,4 kal/g (9,9 J/g).

### Isomalt<sup>25</sup>

Jedná se o syntetický cukerný alkohol, který je vyráběn ze sacharosy. Isomalt jako umělé sladidlo má jen malý vliv na hladinu krevního cukru, neovlivňuje kazivost zubů a má asi o polovinu nižší kalorickou hodnotu než sacharosa. Nicméně jako ostatní cukerné alkoholy může vést, pokud je konzumován ve velkém množství, ke gastrointestinálním problémům od nadýmání až po průjem. Isomalt je obvykle smíchán s ostatními sladidly, především se sacharosou, takže tato směs má přibližně její sladkost.

Jedná se o bílou krystalickou substanci bez zápachu, která obsahuje přibližně 5 % krystalické vody. Narozdíl od ostatních cukerných alkoholů má isomalt minimální chladivý účinek v ústech.

Isomalt je vyráběn dvoustupňovým procesem: nejprve je cukr transformován na isomaltulosu a ta je následně hydrogenována za pomoci Raneyova kovového katalytického konvertoru. Výsledný produkt – isomalt - je ekvimolární směs 6-O- $\alpha$ -D-glukopyranosido-D-sorbitolu (1,6-GPS) a 1-O- $\alpha$ -D-glukopyranosido-D-manitoldihydrátu (1,1-GPM-dihydrátu)

V přímém lisování tablet se používá aglomerovaný isomalt (galenIQ 720 a 721).

#### 2.3.1.2 Maltosa, Advantosa<sup>TM</sup> 100

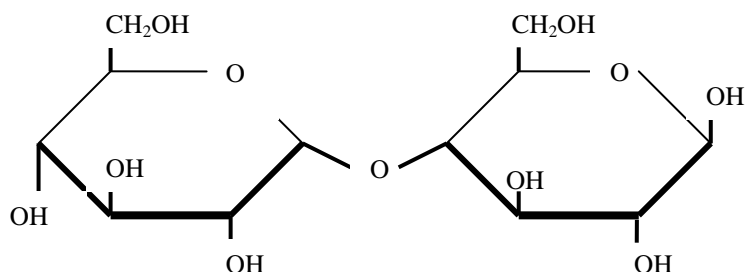
### Maltosa<sup>26</sup>

*Synonyma:* maltobiosa; sladový cukr; *Advantosa<sup>TM</sup> 100*  
4-O- $\alpha$ -D-glukopyranosyl- $\beta$ -D-glukopyranosa

*Empirický vzorec:* C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>

Molekulová hmotnost: 342,31

Strukturní vzorec:



Maltosa je disacharid běžně používaný ve farmaceutickém i potravinářském průmyslu. Krystalická maltosa slouží jako pomocná látka u přímého lisování žvýkacích i normálních tablet.

Vyskytuje se jako bílé krystalky nebo jako krystalický prášek, je bez zápachu, sladké chuti. Rozpouští se ve vodě, je mírně rozpustná v ethanolu (95%), prakticky nerozpustná v etheru. Vyskytuje se ve sladu, pohance a bramborových klíčcích. Vyrábí se enzymatickým štěpením škrobu. Maltosa je obecně považována za esenciální netoxický materiál.

Při zacházení s větším množstvím maltosy se doporučuje používat ochranné brýle a gumové rukavice. Pokud zahřejeme maltosu na vyšší teplotu, dochází k jejímu rozkladu za uvolnění štiplavého, dráždivého kouře.

Sprayově sušený produkt krystalické maltosy je *Advantosa<sup>TM</sup>100*, má sférické částice s vynikajícími tokovými vlastnostmi, zlepšuje lisovatelnost materiálů s nižší hustotou a je nehygrokopická.<sup>18</sup>

Vynikající sypnost *Advantosa<sup>TM</sup>100* je způsobená kombinací menších a větších kulovitých částic.

Typické vlastnosti *Advantosa<sup>TM</sup>100*:

Sypná hustota: 0,67-0,72 g/cm<sup>3</sup>

Setřesná hustota: 0,73-0,81 g/cm<sup>3</sup>

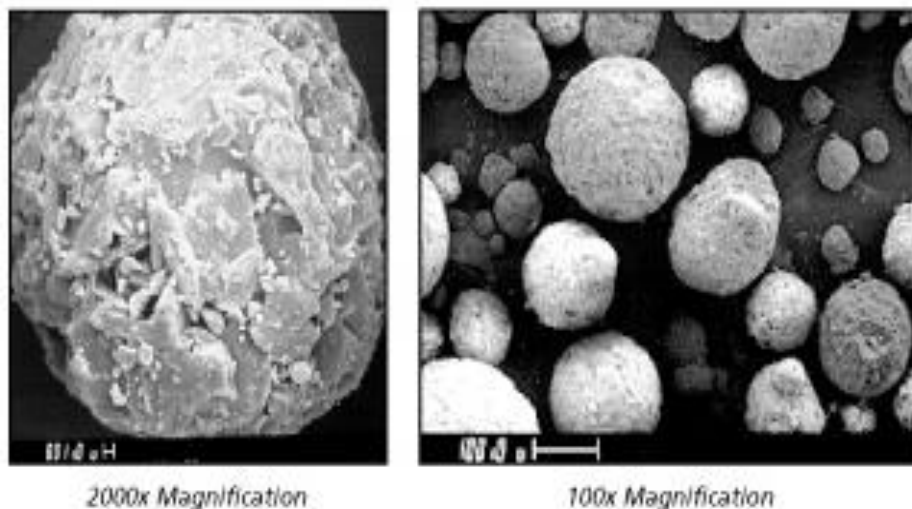
Specifický povrch: 0,08 m<sup>2</sup>/g

Bod tání: 120 – 125 °C

Rychlost výtoku: 5

Sypný úhel: 25,0°

Na následujícím obrázku je mikroskopický preparát *Advantoso<sup>TM</sup> 100*, vlevo zvětšený 2000x a vpravo 100x.<sup>18</sup>



Pokud zkombinujeme *Advantoso<sup>TM</sup> 100* s jinými pomocnými látkami, které mají nižší sypnost a nízkou sypnou hustotu, vylepšíme tím výslednou pevnost tablety. Vynikající tabletové vlastnosti *Advantoso<sup>TM</sup> 100* nejsou nijak zmenšeny použitím mazadel nebo prodloužením doby mísení. Stabilitní testy ukázaly překvapivě dobrou stabilitu tablet vyrobených z *Advantoso<sup>TM</sup> 100* ve srovnání s mikrokrystalickou celulosou. Nevyskytly se téměř žádné změny v pevnosti, tloušťce nebo hmotnosti tablet. Testy porovnávající lámavost tablet vyrobených z mikrokrystalické celulosy a *Advantoso<sup>TM</sup> 100* dopadly výborně. Test byl prováděn ve friabilátoru po dobu 5 minut, při rychlosti 25 otáček za minutu. Hmotnostní úbytek způsobený oděrem tablet nepřevýšil ani u jedné z testovaných látek 1%.

Další významnou vlastností je tolerance vyšší lisovací síly bez víčkování při vysunutí tablety z matrice.

Stabilita *Advantoso<sup>TM</sup> 100* je výsledkem její nízké reaktivity a nízké hygroskopicity.<sup>18</sup>



### 2.3.2 Suchá pojiva nerozpustná

#### Škrob a jeho deriváty

Škrob v základní podobě se v přímém lisování tablet příliš nepoužívá, protože nemá dobré sypné a lisovací vlastnosti, a tudíž se hledaly jeho modifikované deriváty, které by měly tyto charakteristiky podstatně vylepšeny. Takovéto deriváty mají zrna více či méně rozštěpená. Patří sem předbobtnalý škrob, esterifikované či éterifikované škroby (karboxymethylškroby nebo hydroxymethylškroby) a granulované nebo aglomerované škroby.<sup>7</sup>

#### Nativní škroby

Jedná se o škrob rýžový (*Amylum oryzae*), škrob bramborový (*Amylum solani*), škrob pšeničný (*Amylum tritici*) a škrob kukuřičný (*Amylum maydis*). Jsou to polysacharidy složené z glukosových jednotek vázaných  $\alpha$ -glykosidicky. Vznikají při fotosyntetické asimilaci v chloroplastech a následně jsou převáděny do zásobních orgánů rostliny a zde přeměněny na zásobní škrob. Jednotlivá škrobová zrna se od sebe liší tvarem a velikostí. Skládají se z amylopektinu (80%), který je ve vodě nerozpustný, a z rozpustné amylosy (20%). Ve vodě škrob nabobtnává, při zahřátí se tvoří hydrogel (škrobový maz). Nevýhodou je, že bývá mikrobiálně kontaminovaný. Používá se jako plnivo, pojivo i látka podporující rozpad tablet. Běžné typy škrobů obsahují 11 - 14% vlhkosti, a proto regulují její obsah v tabletovině.<sup>27</sup>

#### Modifikované škroby

Jsou částečně hydrolyzované škroby, které obsahují maltosu a jiné cukry. Přidávají se k nim i další pomocné látky např. mikrokrytalická celulóza zlepšující lisovatelnost nebo koloidní oxid křemičitý podporující tokové vlastnosti. Modifikované škroby jsou hlavní součástí směsí doporučených pro výrobu tablet.<sup>27</sup>

### Modifikovaný rýžový škrob<sup>28</sup>

Modifikovaný rýžový škrob komerčně zavedený pod názvem *Era-tab* byl představen v roce 1992. Je složen z agregátů kulovitých zrn rýžového škrobu. Používá se zejména v potravinářském průmyslu. Díky vysoké kompatibilitě se širokou skupinou farmaceutických materiálů se přidává i do tabletových formulací. Je to bílý prášek bez chuti a zápachu. Jeho částice jsou agregáty převážně kulovitého tvaru s hlavním rozsahem velikosti částic od 50 do 100 µm. Hlavní výhoda modifikovaného rýžového škrobu oproti *Starch 1500*, tedy modifikovanému kukuřičnému škrobu, je lepší sypnost a vyšší pevnost tablet při použití stearanu hořečnatého.

### Modifikovaný kukuřičný škrob<sup>28</sup>

Částečnou hydrolyzou kukuřičného škrobu získáme speciální předbobtnalý škrob pro přímé lisování, komerčně dostupný jako *Starch 1500* a *Sepistab ST 200*.

*Starch 1500* má lepší sypnost než běžný škrob, obsahuje celá škrobová zrna a rozštěpená škrobová zrna, která jsou částečně hydrolyzovaná a následně aglomerovaná. Obsahují extrémně vysokou vlhkost (12 - 13 %), jež může urychlit rozklad vlhkostně citlivých léčiv. Obecně není používán jako pojivo ale spíše jako rozvolňovadlo a mazadlo. Přípravuje se vystavením kukuřičného škrobu fyzikální kompresi nebo smykovému napětí při zvýšené teplotě a vlhkosti, kdy dochází k částečnému bobtnání škrobu. Během tohoto procesu jsou některé z vodíkových vazeb mezi amylosou a amylopektinem narušeny, mění se onkotické vlastnosti systému. Nabobtnalé zrno praskne a amylosa se dostává ven. Výsledný produkt tedy obsahuje 5% volné amylosy, 15% volného amylopektinu a 80% nemodifikovaného škrobu. Volná amylosa a nemodifikovaný škrob jsou zodpovědné za rozvolňovací vlastnosti produktu a volný amylopektin zajišťuje rozpustnost produktu ve studené vodě a podporuje jeho pojivové vlastnosti. *Starch 1500* je velmi citlivý na změkčující účinky alkalických stearanových mazadel, z tohoto důvodu by se užití stearanu hořečnatého mělo udržet pod koncentrací 0,5 %. Vyšší koncentrace mazadla může nepříznivě působit nejen na pevnost tablet a dobu rozpadu, ale vede i k redukci v mezičásticovém tření, což má za následek těsnější obalení částic,

zhuštění a tudíž omezení toku částic. Jako alternativu ke stearanu hořečnatému můžeme ovšem využít kyselinu stearovou nebo hydrogenovaný rostlinný olej.<sup>7</sup>

V procesu vlhké granulace se *Starch 1500* uplatňuje jako pojivo a rozvolňovadlo následkem částečné rozpustnosti ve vodě. Díky velkému specifickému povrchu jsou sypné vlastnosti *Starch 1500* horší ve srovnání s jinými suchými pojivy. Rovněž pevnost tablet vyrobených ze *Starch 1500* je nízká. Tento účinek je vysvětlován tím, že plastická deformace je příliš pomalá, aby se tvořily interpartikulární spoje během rychle probíhajícího lisování. Navíc během lisování za vysokého tlaku je velký podíl konečné deformace elastický. Když se elastická deformace, plastická deformace a interpartikulární spoje vyskytují během lisování a když se objevuje elastická relaxace při odlehčení a vytlačení z matrice, interpartikulární vazby nejsou tvořeny dost rychle, aby předešly křehké struktuře.

*Sepistab ST 200* je modifikovaný kukuřičný škrob, též nazývaný granulovaný škrob, vyrobený patentovaným fyzikálním nebo chemickým procesem z kukuřičného škrobu. Skládá se z hrubě kulovitých zrn s průměrnou velikostí částic 200  $\mu\text{m}$ . Jeho lisovatelnost s mazadlem i bez mazadla je podobná lisovatelnosti *Starch 1500*.

## Celulosa a její deriváty<sup>7</sup>

Celulosa je vyráběna z bavlny nebo ze dřeva. Je vybudována z opakujících se glukosových jednotek spojených  $\beta$ -1,4 glykosidickými vazbami. Vytváří dlouhé rovné řetězce zesílené příčnými vazbami. Farmaceutické stupně celulosy jsou získávány mechanickým nebo chemickým procesem. Poprvé byla použita při tabletování v roce 1950, kdy byl vločkový produkt, tzv. *Solka-floc* zaveden do farmacie jako rozvolňovadlo.

Nejvýznamnější modifikace celulosy pro tabletování, mikrokrytalická celulosa, byla zavedena do přímého lisování tablet v roce 1960 a přetrvává do současnosti jako jedna z nejdůležitějších pomocných látek. Má největší schopnost zhušťování a vytváření pevných výlisků. Získává se z dřevní  $\alpha$ -celulosy několika kyselými hydrolyzami, čímž dochází k přeměně amorfní

celulosa do mikrokrystallů připomínajících jehlice. Mikrokrystallický produkt se upravuje mechanickým rozmělnováním a potom se suší. Mikrokrystallická celulóza (MCC) pro přímé lisování tablet má mnoho stupňů. První komerčně nabízenou MCC byl *Avicel*<sup>®</sup>. Existuje více typů této MCC lišících se velikostí částic, sypanou hustotou a obsahem vlhkosti. Typ PH 101 se používá nejčastěji, a to na přímé lisování i vlhkou granulaci. Typ PH 102 je více aglomerovaný a má větší částice, mírně lepší tokové vlastnosti, ale nižší lisovatelnost. Díky větším částicím je vhodný zejména k lisování velmi jemných prachů. Nízký obsah vlhkosti u typu PH 103 ho předurčuje na lisování materiálů na vlhkost citlivých. PH 105 má nejjemnější částice, a proto se hodí na lisování hrubších granulátů nebo krystalických produktů.<sup>27</sup>

Mikrokrystallická celulóza je nejlépe lisovatelná ze všech přímo lisovatelných pojiv a má největší diluční potenciál. Toto může být vysvětleno samotným původem mikrokrystallických částic, které jsou drženy pohromadě pomocí vodíkových vazeb stejným způsobem jako listy papíru nebo ledová kostka. Sypanost MCC je nízká ve srovnání s ostatními přímo lisovatelnými plnivy, protože krystalky mají relativně malou velikost částic. Proto se u řady formulací obsahujících vyšší koncentraci mikrokrystallické celulózy doporučuje přidavek kluzných látek. MCC má extrémně nízký koeficient tření (jak statického tak dynamického), a proto nejsou vyžadována mazadla. Nicméně pokud je přidavek léčiva nebo ostatních pomocných látek vyšší než 20 %, doporučuje se přidání antiadherentní látky. Tato mazadla pak nezpůsobují měknutí tablet.

MCC obecně není používána jen jako plnivo, ale mnohem častěji také jako rozvolňovadlo, a to v koncentracích od 10 – 20 %. Tvrdé tablety vyrobené z MCC se rozpadají rychleji, což je způsobeno průnikem vody do tablety a roztržením vodíkových vazeb.

## Anorganické vápenaté soli<sup>7</sup>

Nejvíce používaným anorganickým přímo lisovatelným plnivem je fosforečnan divápenatý, který se skládá z volně sypných agregátů malých mikrokrytalů. Tento materiál je na trhu dostupný pod názvy *Emcompress* nebo *DiTab*. Fosforečnan divápenatý je relativně levný a má vysokou chemickou i fyzikální stabilitu. Je nehygroskopický při relativní vlhkosti 80 %, v přímo lisovatelné formě existuje jako dihydrát. Ačkoliv je tento hydrát stabilní při pokojové a tělesné teplotě, bude ztrácet malé množství vlhkosti pokud bude vystaven teplotě 40 – 60 °C. Ztráta je významnější ve vlhkém prostředí než v suchém. Tato anomálie je vysvětlována tím, že při nižší vlhkosti a vyšší teplotě vnější povrch částic ztrácí hydrátovou vodu a stává se netečný k dalším ztrátám, zatímco ve vlhkém prostředí ztráta pokračuje. Pokud smícháme fosforečnan divápenatý s vysoce hygroskopickým plnivem jako je např. mikrokrytalická celulóza, ztráta vlhkosti může způsobit měknutí tabletové matrix prostřednictvím oslabení mezičásticových vazeb a urychlit tak rozklad vlhkostně citlivých léčiv jako je např. vitamin A.

Sypné vlastnosti fosforečnanu divápenatého jsou dobré a kluzné látky obecně nejsou potřeba. Ačkoliv není tak dobře lisovatelný jako mikrokrytalická celulóza a některé cukry (*Fast-flo laktosa*, *Emdex*) je lisovatelnější než sprayově sušená laktosa a škrob. Při lisování je zřejmě deformován na křehké úlomky s čistými vazebnými povrchy. Mazadla vedou k měknutí tablet, přídavek mazadel je ovšem nezbytný, protože krystalická struktura a abrazivní vlastnosti znemožňují vysunutí tablety z matrice po lisování.

Fosforečnan divápenatý se rozpouští v kyselém prostředí, ale je prakticky nerozpustný v neutrálním nebo alkalickém prostředí. Proto není doporučováno jeho použití při vysokých koncentracích v tabletách s léčivem, která mají nízkou rozpustnost ve vodě.

Ponoříme-li tablety z fosforečnanu divápenatého do vody, i přes rychlou a úplnou penetraci vody se tyto tablety nerozkládají, protože se jedná o látku relativně nerozpustnou ve vodě. Proto je důležité zahrnout do formulace tablet i

rozvolňovadlo s aktivním mechanismem bobtnání, jako je škrob, povidon nebo sodný glykolát škrobu, které usnadní rozpad tablet.<sup>1</sup>

Dihydrát fosforečnanu vápenatého je mírně alkalický (pH 7,0 - 7,3), což vylučuje jeho použití s léčivými, která jsou citlivá i na minimální množství alkálií (např. kyselina askorbová).

Fosforečnan trivápenatý (Tricalcium fosfát, Tri-Tab) je hůře lisovatelný a méně rozpustný ve vodě než fosforečnan divápenatý, ale obsahuje vyšší poměr vápenatých iontů, což je vítáno zejména při výrobě multivitaminových přípravků s přídavkem minerálů. Jeho vážným nedostatkem je zvýšená lepivost na matrici a razidla. Tento jev je způsoben velmi jemnou strukturou primárních částic.<sup>1</sup>

Dihydrát síranu vápenatého N.F. (*Delaflo, Compactrol*) je také využitelný při přímém lisování, ale používá se především jako plnivo do směsí, které se granulují. Je výhodný, protože nereaguje prakticky s žádnými látkami a není drahý.

Cel-O-Cal je první významné přímo lisovatelné plnivo specificky navržené ke kombinaci výhod různých materiálů koprocesní metodou. Skládá se ze 30 částí mikrokrytalické celulosy a 70 částí anhydridu síranu vápenatého koprocesovaného sprayovým sušením. Výsledkem je kombinace vyšší lisovatelnosti a lepších desintegračních vlastností celulosy s nízkou cenou síranu vápenatého. Výsledný produkt je lépe lisovatelný než fyzikální směs těchto komponent a produkované tablety mají nižší lámavost. Je také méně náchylný k měknutí způsobeném mazadly díky větším velikostem částic.

Uhličitan vápenatý byl hojně používán v minulosti jako plnivo do tablet i přestože má výrazné antacidní účinky, a to především díky jeho nízké ceně. V přímo lisovatelných formách je komerčně dostupný od mnoha různých dodavatelů. Získává se z přírodních zdrojů ať už jsou to vápencové horniny nebo schránky mořských živočichů. Tyto uhličitany mají stejný disoluční profil, liší se pouze barvou, velikostí částic a množstvím nečistot. Uhličitan vápenatý je možné kombinovat s řadou pojiv, kdy dochází ke zvýšení jejich lisovatelnosti. Jeho rozpustnost závisí na pH.

## 2.4 MAZADLA <sup>27</sup>

Mazadla jsou látky, které během fáze lisování tabletoviny v matici ovlivňují rovnoměrné prostorové uspořádání částic a zabezpečují odvod vznikajícího tepla. Během fáze vysouvání tablety z matrice pak snižují tření mezi povrchem tablety a maticí a zamezují adhezi složek tabletoviny na trny. Navíc většina látek ze skupiny mazadel má schopnost zlepšovat tokové vlastnosti tabletoviny a tím ulehčovat plnění matrice, čímž tak činí i funkci kluzných látek. Hranice mezi mazadly a kluznými látkami není ostrá.

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

V českých textech se tyto pomocné látky označují jako antiadhezivní (antiadherencia), v anglickém textu jako lubrikanty a mazací proces jako lubrikace.

Mazadla mohou působit dvojitým mechanismem:

- kapalinovým (fluidním, hydromechanickým) nebo
- stykovým (dotykovým, mezním) mazáním.

Při **kapalinovém mazání** se dva povrchy pohybují, jako by byly oddělené vrstvou kapalného mazadla. Takto působí např. parafín, minerální oleje, atp. Při výrobě tablet se však používají jen zřídka, protože i ve velmi jemné disperzi vytvářejí na povrchu tablet mastné skvrny.

Při **stykovém mazání** vyplývá mazací účinek z přilnavosti polární části mazadla ke kovovému povrchu matrice a razidel, na kterém je jemná vrstvička hydrofilních kovových oxidů.

### 2.4.1 Dělení mazadel <sup>29</sup>

Mazadla se dělí podle rozpustnosti ve vodě na:

- nerozpustná (hydrofobní) mazadla
- rozpustná (hydrofilní) mazadla
- jiná mazadla

**Nerozpustná (hydrofobní) mazadla** se dále dělí na soli mastných kyselin, mastné kyseliny, uhlovodíky, mastné alkoholy a estery mastných kyselin.

Soli mastných kyselin: stearan hořečnatý, vápenatý, hlinitý, zinečnatý; palmitan hořečnatý. Jedná se o nejběžněji využívaná mazadla, lubrikaci zajišťují pomocí povrchové adheze. Stearan hořečnatý je směsí hořečnatých solí mastných kyselin, hlavně kyseliny palmitové a stearové, nejčastěji se používá v koncentracích 0,4 – 0,5 %. Vykazuje výborné antiadhezivní vlastnosti, je relativně levný a netoxický.

Mastné kyseliny, uhlovodíky a mastné alkoholy: kyselina stearová, palmitová; stearylalkohol; parafíny; lehký minerální olej; hydrogenované rostlinné oleje; hydrogenovaný ricinový olej. S rostoucí délkou uhlovodíkového řetězce se zvyšují i lubrikační vlastnosti. Nejčastěji používanou látkou této skupiny je kyselina stearová. Jedná se o směs kyseliny palmitové a stearové, která se používá v koncentraci 0,5 – 2,0 %. Je to o něco horší mazadlo než stearan hořečnatý, nicméně se používá v případech existence interakce stearanu hořečnatého nebo vápenatého se složkami tabletoviny. Tekuté parafíny, zvláště ty nízkoviskózní jsou používány pro barevné tablety.

Estery mastných kyselin: glycerylmonostearát a glyceryldistearát (*Tegin 515*), glyceryltristearát (*Dynastan 118*), glyceryltripalmitát (*Dynastan 116*), glyceryltribehenát (*Compritol 888*), glycerylpalmitostearát (*Préciorol*), sorbitan monostearát, stearylfumarát sodný (*Pruv*), sacharosa monostearát (*Sucrapen 5*). Estery mastných kyselin vykazují horší lubrikační schopnost než stearan hořečnatý, proto se používají v koncentracích až 5 %. Tyto látky rovněž snižují pevnost a disoluci. Stearylfumarát sodný je doporučován jako alternativa stearanu hořečnatého.

**Rozpustná (hydrofilní) mazadla** nevykazují takové lubrikační vlastnosti jako jejich nerozpustné protějšky. Patří sem převážně laurylsíran sodný, hořečnatý; polyethylenglykol (*PEG 400, 6000, 8000*); polyoxyethylenglykol; benzoan sodný; leucin; glycin a kyselina adipová. Laurylsíran sodný a hořečnatý se využívají ve vyšších koncentracích (5 %) a vykazují horší antiadhezivní účinky, ale příznivě ovlivňují rozpavavost tablet a disoluci. Polyethylenglykoly



(PEG 4000, 6000) jsou užívány v koncentracích vyšších než 5% a mají horší lubrikační schopnosti v porovnání se stearanem hořečnatým, další jejich nevýhodou je, že díky obsahu peroxidů mohou negativně ovlivnit léčivé látky citlivé na peroxidy. Uplatňují se především ve výrobě šumivých tablet. Polyoxyethylenglykoly mají v porovnání s polyethylenglykoly horší lubrikační schopnosti. Benzoan sodný, leucin, isoleucin, glycin a kyselina adipová se používají v koncentracích 2 - 10 %. Mnohé z nich jsou navíc povrchově aktivní látky.

### **Jiná mazadla**

Mastek, polytetrafluorethylen (*Teflon*), kyselina fumarová, hydrogenovaný olej z bavlníkových semen (*Sterotex, Lubritab*).

V některých pramenech je hydratovaný křemičitan hořečnatý (mastek) označován jako mazadlo, jinde je řazen mezi kluzné látky. Mezi jeho nevýhodné vlastnosti patří nerozpustnost ve vodě a tělních tekutinách, abrazivita, ztráta některých schopností po lisování. Nepřijímá prakticky žádnou vlhkost. Velmi často bývá kontaminován aerobními bakteriemi. Polytetrafluorethylen má sice vynikající antiadhezní vlastnosti, ovšem vyznačuje se nízkým koeficientem tření a možnou toxicitou.

### **2.4.2 Stearan hořečnatý<sup>30</sup>**

*Synonyma:* oktadekanoát hořečnatý, hořečnatá sůl kyseliny stearové

Evropský lékopis popisuje stearan hořečnatý jako směs různých podílů stearanu hořečnatého, palmitanu hořečnatého a oleátu hořečnatého.

Jedná se o směs hořečnatých solí mastných kyselin, hlavně kyseliny palmitové a stearové. Je široce používán v kosmetickém, potravinářském a farmaceutickém průmyslu. Slouží jako mazadlo při výrobě tablet a tobolek, nejčastěji v koncentracích 0,25 - 5,0 %.

Empirický vzorec:  $C_{36}H_{70}MgO_4$

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

Molekulová hmotnost: 591,34

Je to jemný, bílý, precipitovaný nebo mletý prášek o nízké sypné hustotě slabého zápachu po kyselině stearové, charakteristické chuti. Prášek je mastný na dotek a snadno ulpívá na kůži.

Hustota:	1,092 g/cm <sup>3</sup>
Sypná hustota:	0,159 g/cm <sup>3</sup>
Bod vzplanutí:	250 °C
Sypnost:	kohezivní prášek se špatnou sypností
Rozpustnost:	prakticky nerozpustný v ethanolu, éteru a ve vodě, lehce rozpustný v horkém benzenu a horkém ethanolu
Specifický povrch:	1,6 – 14,8 m <sup>2</sup> /g

Stearan hořčnatý je inkompatibilní se silnými kyselinami, alkáliemi, solemi železa a silně oxidujícími látkami. Neměl by být používán při výrobě léčiv obsahujících aspirin, některé vitamíny a alkaloidy.

Je vyráběn reakcí vodných roztoků chloridu hořčnatého se stearanem sodným nebo reakcí oxidu, hydroxidu nebo uhličitanu hořčnatého s kyselinou stearovou při vyšší teplotě.

Stearan hořčnatý je obecně považován za netoxický po perorálním podání, nicméně po požití většího množství se mohou dostavit laxativní účinky, příp. podráždění sliznic. Nadměrná inhalace prachu stearanu hořčnatého může rovněž způsobit podráždění horních cest dýchacích a dusivý kašel, proto je doporučováno při manipulaci s větším množstvím stearanu hořčnatého použít respirátor.

Stearan hořčnatý je hydrofobní a může tedy zpomalit disoluci léčiva z pevné lékové formy. K zamezení tohoto účinku se proto používá jeho co možná nejnižší koncentrace. Disoluce tablet také závisí na době mísení. Vyšší koncentrace stearanu hořčnatého a delší mísicí doba mohou vést k tvorbě hydrofobních prášků, které nejsou dostatečně rozptýleny po rozpuštění tablety. Při mísení stearanu hořčnatého s granulátem byl pozorován zvyšující se variační koeficient a klesající disoluční poměr. Disoluční poměr tablety a drtící síla klesala s prodlužující se dobou mísení. Stearan hořčnatý také zvyšuje tabletovou

lomivost. Doba mísení léčiva se stearanem hořečnatým musí být proto pečlivě sledována.

Stearan hořečnatý má různé krystalické formy (byl pozorován trihydrát, dihydrát, anhydrát) i amorfní formu. Zatímco hydrátové formy jsou stabilní v přítomnosti vlhkosti, anhydrát na sebe váže vodu již při 50 % relativní vlhkosti, při vyšší vlhkosti pak tvoří trihydrát. Krystalické formy mohou být přeměněny na anhydrát sušením při 105 °C. Komerčně dostupný stearan hořečnatý je obvykle směsí krystalických forem.

### 2.4.3 Stearylfumarát sodný<sup>31</sup>

*Synonymum:* oktadecylester sodný, *Pruv*<sup>®</sup>

Stearylfumarát sodný je látka používaná v potravinářství a hlavně ve farmaceutickém průmyslu při výrobě tablet a tobolek, nejčastěji v koncentracích 0,5 - 2,0 %. Je používán především jako alternativa stearanu hořečnatého.

Je to typ nerozpustného mazadla patřícího mezi estery mastných kyselin. Je známý pod výrobním názvem *Pruv*<sup>®</sup>.

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

Strukturní vzorec:  $[CH_3(CH_2)_{17}OCOC_2H_2COO^-]Na^+$

Molekulová hmotnost: 390,5

Estery mastných kyselin vykazují obecně horší lubrikační vlastnosti než stearan hořečnatý. Aby byl zaručen dostatečný účinek používají se ve vyšších koncentracích. Ve studii srovnávající stearylfumarát a glycerylbehenát se stearanem hořečnatým bylo zjištěno, že i když je jejich antiadhezivní účinek menší, nesnižují tolik pevnost tablet a nezpomalují jejich disoluci.

Jedná se o jemný bílý prášek s aglomeráty plochých, kruhovitě tvarovaných částic.

Hustota: 1,107 g/cm<sup>3</sup>

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

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

Bod tání: 224 - 245 °C

Rozpustnost: v acetonu, chloroformu a ethanolu prakticky nerozpustný, mírně rozpustný v methanolu

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

Stearyl fumarát sodný se vyrábí reakcí stearylalkoholu s anhydridem kyseliny maleinové, výsledný produkt dále podléhá izomerizační reakci za tvorby stearyl fumarátu sodného.

Obecně je stearyl fumarát sodný považován za netoxickou a nedráždivou sloučeninu. Metabolické studie stearyl fumarátu na laboratorních krysách ukázaly, že přibližně 80 % přijatého množství bylo absorbováno a z toho 35 % metabolizováno. Absorbovaná frakce byla hydrolyzována na stearylalkohol a kyselinu fumarovou, stearylalkohol byl dále hydrolyzován na kyselinu stearovou. Stearyl fumarát sodný, který nebyl vstřebán byl vyloučen v nezměněné formě stolicí během 24 hodin.

Pokud je stearyl fumarát sodný skladován v jantarových lahvičkách se šroubovacím uzávěrem z polyethylenglykolu při pokojové teplotě, je stabilní po dobu 3 let.

Stearany a stearylcitrát jsou revidovány WHO a denní dávka je až 50 mg/kg tělesné hmotnosti. Stearylalkohol a kyselina stearová se vyskytují v nejrůznějších potravinových výrobcích, přidávají se do pekařských produktů, moukou zahuštěných výrobků a na výrobu cereálií v koncentracích 0,2 – 1,0 %. Kyselina fumarová je běžnou sloučeninou obsaženou v lidských tkáních.

#### **2.4.4 Vliv přítomnosti mazadel na vlastnosti přímo lisovaných tablet<sup>32</sup>**

Pokud přidáme práškové mazadlo do tabletoviny a podrobíme jej mísení, je rozmístěno buď rovnoměrně v celé tabletovině nebo se formuje jako povrchový film na nosičovém materiálu. Prodloužíme-li dobu mísení, mazadla mají tendenci vytvářet povrchový film, což vede k poklesu pevnosti tablet. Snížení pevnosti tablet je připisováno redukci mezičásticových vazeb mazadlem, protože silné interpartikulární vazby kladou odpor relaxaci tablet.

Pro lepší pochopení povahy povrchového filmu, který vytváří mazadlo bylo nalezeno několik nepřímých technik. Jednou z nich je měření synpého úhlu. Lerk a

Bolhuis<sup>33</sup> měřili sypné úhly směsi chloridu sodného a stearanu hořečnatého. Pro dvousložkové směsi prachů existují lineární vztahy mezi kosinem sypného úhlu a kvantitativním zastoupením těchto komponent. Další nepřímou metodou určení povrchového filmu je měření disolučního stupně nosičových částic.

Přímou technikou je pak rentgenová mikroanalýza (EDAX Energy dispersive X-ray microanalysis) a sekundární iontová spektrometrie (SIMS).

Pro výběr mazadla je důležitá i velikost jeho částic. Platí, že čím jsou částice mazadla menší, tím je jejich účinek větší, a proto je řada mazadel mikronizována, jako např. polyethylenglykoly. Specifický povrch je další důležitý parametr sledovaný při výběru mazadla. Při použití mazadel s velkým specifickým povrchem dochází ke značnému snížení ejekční síly a pevnosti tablet. Tato mazadla mohou být také více citlivá ke změnám v čase mísení směsi než mazadla s malým specifickým povrchem.

Většina používaných mazadel je hydrofobního charakteru, což má za následek zpomalení penetrace vody nebo jiných hydrofilních tekutin do tablet. Tento efekt se projeví v prodloužení času rozpadu a v pomalejším uvolňování léčiva z tablet. Tomuto lze předejít přidáním rozvolňovadla, eventuelně volbou vhodné koncentrace mazadla a kluzné látky. Ideální je použít mazadla v co nejnižších koncentracích, kdy je vliv na rozpad tablet velmi malý, případně je dobré použít jemnozrnný granulát. Chybou při navrhování tabletových formulací je přidání rozvolňovadla a mazadla dohromady v jednom mísícím kroku. To způsobí, že částice rozvolňovadla jsou obaleny vrstvou mazadla, čímž dochází ke snížení rozvolňovací porozity a následnému snížení účinnosti daného rozvolňovadla. Vhodnější postup je přidat tyto látky postupně, rozvolňovadlo jako první.<sup>29</sup>

Přítomnost mazadel může ovšem způsobit nežádoucí změny ve vlastnostech tablet. Shotton a Lewis<sup>34</sup> studovali účinek stearanu hořečnatého na pevnost tablet vyrobených z krystalického materiálu a z jednoduchého granulátu. Zjistili, že mazadlo snížilo pevnost u obou druhů tablet, ale více u tablet z krystalického materiálu. Měknutí tablet díky přítomnosti mazadel bylo zaznamenáno také v jiné studii, kdy bylo pozorováno, že stearan hořečnatý přilnul k nosičové látce a vytvořil okolo jednotlivých granulí film.<sup>35</sup> Tento film vytváří fyzikální bariéru okolo nosičové látky. Bylo také prokázáno, že interakce mezi částicemi ovlivňují relaxační vlastnosti

tablet bezprostředně po lisování. Relaxace se zvyšuje s klesající vazebností. Z hlediska pevnosti a účinku na ejekční sílu je vhodnější přidat mazadlo ke granulátu mísením než ho s ním přímo granulovat.

Na výsledné vlastnosti tablet má vliv nejen typ použitého mazadla a jeho koncentrace, ale i doba mísení, typ mísícího zařízení, rychlost otáček a způsob přidání mazadla. Bylo dokázáno, že s prodlužující se dobou mísení klesá pevnost tablet. Prodlouženým mísením přechází více mazadla z volné frakce na povrchový film nosičové látky a dochází k dalšímu snížení pevnosti. Hydrofobní mazadla s rostoucí dobou mísení většinou snižují pevnost tablet, prodlužují dobu rozpadu a snižují stupeň disoluce. Naopak látky hydrofilního typu mají na rozpad a disoluci malý nebo téměř žádný vliv a samy o sobě penetraci do tablet zlepšují. Obecně je snahou udržet koncentraci mazadla a dobu mísení na absolutním minimu.

Rychlost tvorby filmu je ovlivněna:

- povahou a vlastnostmi mazadel
- koncentrací a specifickým povrchem mazadel
- morfologií a krystalickou modifikací mazadel
- povahou a vlastnostmi nosičových částic
- přítomností ostatních látek ve směsi
- specifickým povrchem nosičových částic ve vztahu ke koncentraci mazadla
- době a intenzitě mísení
- typu, velikosti a obsahu mísiče

#### 1. Povaha a vlastnosti mazadla

Lerk a kolektiv<sup>36</sup> srovnávali ve studii kyselinu stearovou, kovová mýdla kyseliny stearové a polytetrafluorethylen (PTFE).

Bylo zjištěno, že stearan hořečnatý, vápenatý a hlinitý mají na pokles pevnosti tablet mnohem větší vliv než stearan sodný či kyselina stearová. Důvodem je větší specifický povrch a tedy menší velikost částic mazadel, která pak více zasahuje do pevnosti. Polytetrafluorethylen na rozdíl od stearanu hořečnatého nevytváří žádnou laminární strukturu, a tak nemůže tvořit žádný monomolekulární film kolem částic

substrátu. Koncentruje se v intersticiálním prostoru částic substrátu, čímž je jeho působení na mezičásticové síly (a tím i na pevnost) mnohem nižší.

## 2. Koncentrace a specifický povrch mazadel

Použitím nízkých koncentrací stearanu hořečnatého bude tvorba povrchového filmu menší. Johansson<sup>37</sup> srovnával účinek na pevnost tablet lubrikovaných granulární a práškovou formou stearanu hořečnatého. Bylo pozorováno, že ve srovnání s práškovou formou stearanu hořečnatého tvoří granulární forma tenčí film mazadla. Pokud zvýšíme velikost částic stearanu hořečnatého musíme rovněž zvýšit jeho množství nad 1 %, abychom dosáhli stejný lubrikační účinek jaký poskytne práškový stearan hořečnatý. Při prodloužení doby mísení granulí stearanu hořečnatého nebo při použití většího množství stearanu hořečnatého se lubrikační vlastnosti zlepšují. Tento účinek je vysvětlován oděrem granulí během delšího mísením a vyššími střížnými silami, které se ve větším objemu zapojují.

Ačkoliv specifický povrch mazadla může hrát významnou roli během počátečního mísení, při dalším mísení budou mít větší vliv na konečné procentuelní vytvoření filmu ostatní vlastnosti mazadla a také specifický povrch nosičové látky.

## 3. Morfologie a krystalická modifikace mazadel

Stearan hořečnatý existuje ve velkém množství druhů lišících se jak chemickými tak fyzikálními vlastnostmi. Chemické rozdíly, strukturální a krystalické charakteristiky jsou pravděpodobně nejdůležitější kritéria určující stupeň a rozsah tvorby filmu. SIMS (Secondary ion mass spektrometry) ukázala hluboké rozdíly mezi komerčně dostupným stearanem hořečnatým a jeho vysoce čištěnou formou. Komerčně dostupné vzorky pokryly nosičové částice v mnohem větší míře než čisté produkty. Malá tvorba filmu u vysoce purifikovaných forem byla vysvětlena jeho krystalickou strukturou. Tyto formy jsou totiž mnohem rezistentnější ke střížným silám než běžné komerčně dostupné materiály.

Co se týče morfologie, stearan hořečnatý, který tvarem připomíná jehličky má slabší lubrikační účinky než stearan hořečnatý ve tvaru destiček.

#### 4. Vliv nosičové látky na tvorbu filmu mazadla

Základním požadavkem tvorby filmu mazadla je distribuce jeho částic na nosičové látce. To znamená, že velikost částic a tokové charakteristiky nosičové látky mají velký vliv na rozsah tohoto filmu. Pokud má např. nosičová látka extrémně nízkou sypanou hustotu, distribuce částic mazadla a následná tvorba filmu během mísení bude velmi pomalá. Nízká sypaná hustota může také vést k následnému vyššímu tření. Toto může porušit již vytvořený lubrikační film a zvýšit tvorbu vazeb.

Hodnota LSR (lubricant sensitivity ratio) nám kvantitativně vyjadřuje citlivost nosičové látky vůči mazadlu. Získává se z následujícího poměru:

$$\text{LSR} = \frac{\text{CS}_u - \text{CS}_l}{\text{CS}_u} ,$$

kde  $\text{CS}_u$  je pevnost tablet bez mazadla a  $\text{CS}_l$  je pevnost tablet s mazadlem.

Čím více se hodnota LSR blíží hodnotě 1, tím vyšší je citlivost suchého pojiva na přídavek mazadla a tím nižší je pevnost tablet.<sup>38</sup>

Obecně se dá říci, že citlivost nosičové látky k mazadlům je funkcí mnoha faktorů jako je např. specifický povrch, textura, tokové vlastnosti, vlastnosti při mísení a chování po lisování.

#### 5) Přítomnost dalších pomocných látek ve směsi

Další složka v tabletové směsi může také ovlivnit vznik filmu během mísení. Přídavek koloidního oxidu křemičitého (Aerosil 200) zvyšuje pevnost tablet obsahujících stearan, ale neovlivňuje dobu rozpadu. Obdobné účinky vykazuje i mastek.

Pokud se např. koncentrace koloidního oxidu křemičitého rovná koncentraci stearanu hořečnatého nebo je dokonce vyšší, kluzná látka bude mít významný účinek na výsledné lubrikační vlastnosti.

#### 6) Doba a intenzita mísícího procesu

Rozsah tvorby filmu mazadla silně závisí na době mísení a mísícím procesu. Vliv stearanu hořečnatého na pevnost tablet byl studován použitím různých typů laboratorních mísičů. Bylo zjištěno, že nejen doba mísení ale také intenzita mísení,



typ mísiče a jeho rotační rychlost hraje velkou roli. Ve velkých průmyslových mixérech stupeň promísení významně vzrůstá se zvyšující se dávkou a tvorba filmu mazadla je rychlejší.

U laboratorních mísičů pokles pevnosti tablet jako účinek mísení s mazadly závisí mnohem více na rychlosti otáček než na typu nebo velikosti mísiče. Tento jev je nutné brát v úvahu v preformulačních studiích, kdy jsou využívány laboratorní mísiče k určení citlivosti tabletové směsi na mazadlo.<sup>7</sup>

Obecně je známo, že s prodlužující se dobou mísení pevnost tablet klesá. V časných fázích mísení prudce, později je pokles pozvolnější. Tento efekt poklesu pevnosti tablet souvisí s poklesem koeficientu tření  $\mu$ , a tedy se zvětšením mazacího účinku mazadla. Delší doba mísení prodlužuje dobu rozpadu a disoluci. S růstem intenzity mísení (s vyšší rychlostí otáček mísičího zařízení) dochází k prohlubování všech uvedených parametrů.

Hölzer a spolupracovníci<sup>39</sup> hledali závislost mezi dobou mísení a ejekční silou přepočítanou na jednotku kontaktní plochy (EJF/A). Byly použity tablety chloridu sodného s 0,1 % mazadlem, mísené při 42 ot/min. Lisování proběhlo na excentrickém lisu při 150 MPa. Prodloužením doby mísení se obecně zvýšila účinnost mazadla, vyjádřená jako redukce ejekční síly na plochu, ale velikost této redukce závisela na druhu použitého mazadla. Mazadla s velkým specifickým povrchem jako je např. stearan hořečnatý poskytla velkou redukci této síly již po krátké době mísení. Naopak u mazadel o větším rozměru částic, tedy u látek s malým specifickým povrchem jakými jsou např. triglyceridy nebo kyselina stearová má doba mísení na výslednou ejekční sílu mnohem menší vliv. Částice takovýchto mazadel jsou rozprostřeny na krystalech chloridu sodného mnohem lépe až po delší době mísení.

#### 7) Typ, velikost a obsah mísičího zařízení

Použitím většího objemu mísičího zařízení a snížením velikosti dávky selepší promísení složek směsi a sníží se pevnost tablet. Pro stejnou náplň byla zjištěna lineární závislost mezi limitní pevností tablet a logaritmem objemu mísiče.

### **3. CÍL PRÁCE**

Cílem práce bylo zhodnotit pevnost a dobu rozpadu výlisků z Advantose 100 a její směsi s mikrokrystalickou celulosou Vivapur 102 v poměru 1:1 s dvěma mazadly. Dalším cílem bylo zhodnotit uvedené vlastnosti tablet s 50 % obsahem dvou typů modelových účinných látek s různým mechanismem lisování, a to kyseliny askorbové a kyseliny acetylsalicylové.

## 4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 4.1 POUŽITÉ SUROVINY

**Advantosa™ 100** - sprayově sušená krystalická maltosa  
(Lehmann & Voss & Co, Hamburg, SRN), č. šarže: 2L11

distribuce velikosti částic:

11% > 250 μm

31% > 180 μm

47% > 150 μm

90% > 75 μm

sypná hustota: 0,67-0,72 g/cm<sup>3</sup>

obsah vlhkosti: 5,2%

**Vivapur 102®** - mikrokrytalická celulosa

( J. Rettenmaier & Söhne GmbH + Co), č. šarže: 5610202521

distribuce velikosti částic:

1% > 250 μm

56% > 75 μm

80% > 32 μm

sypná hustota: 0,34 g/cm<sup>3</sup>

obsah vlhkosti: 4,1%

**Pruv®** - stearyl fumarát sodný

( J. Rettenmaier & Söhne GmbH + Co, Rosenberg, SRN), č. šarže: 31000303

stearyl fumarát sodný

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

**Stearan hořčnatý**

(Acros organics, New Jersey, USA), č. šarže: A 011241701

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

**Acidum ascorbicum** – kyselina askorbová

(Northeast General Pharmaceutical Factory, Čína), č. šarže: 04110135

Vyhovuje požadavkům ČL 2002, jeho Doplnku 2003

**Acidum acetylsalicylicum** – kyselina acetylsalicylová

(Merck KgaA, Darmstadt, SRN), č. šarže: FRH 0603311

Vyhovuje požadavkům ČL 2005

## 4.2 POUŽITÉ PŘÍSTROJE A ZAŘÍZENÍ

*Analytické váhy AND HR-120*

Výrobce: A&D Company, Limited, Japan

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

*Digitální váhy KERN 440-33 N*

Výrobce: Gottl. KERN & Sohn GmbH, Ballingen-Frommern, SRN

digitální váhy s váživostí do 200 g a citlivostí 0,01 g

*Mísící krychle KB 15S*

Výrobce: Erweka GmbH, Německo

Krychle je vyrobena z nerezové oceli, je umístěna na pohonné jednotce Erweka AR 401, objem krychle je 3,5 l, rychlost otáček je nastavitelná.

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

Výrobce: K. Schleuniger and Co, Solothurn, Švýcarsko

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

*Přístroj pro stanovení doby rozpadu tablet a tobolek Erweka ZT 301*

Výrobce: Erweka, SRN

Zařízení na stanovení doby rozpadu tablet dle požadavků lékopisu ČL 2005

*Materiálový testovací stroj T1-FRO 50 TH.A1 K Zwick/Roell*

Výrobce: Zwick GmbH and Co

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

### **4.3 POSTUP PRÁCE**

Postup experimentální práce se skládá z přípravy tabletovin, vylisování tablet a stanovení jejich pevnosti a doby rozpadu.

#### **4.3.1 Příprava tabletovin**

Advantosa byla mísená s dvěma typy mazadel, dále pak s mikrokrystalickou celulosou v poměru 1 : 1, a to samostatně i s mazadly a nakonec byly připraveny směsi s modelovými léčivými látkami a mazadly. Vzniklo tak 13 směsí, jejichž přehled je uveden v tabulce č. 2. Mísení probíhalo stupňovitě v mísící krychli z nerez oceli firmy Erweka a mazadlo se přidávalo vždy nakonec. V každém stupni se mísilo 5 minut při rychlosti otáček 17/min. Celková hmotnost směsí byla 30 g, u směsí s léčivy 20 g.

Tab. č. 1:

Číslo směsi	Tabletovací směs	Hmotnost směsi [g]	Lisovací síla [kN]
1	Advantosa <sup>TM</sup> 100 + 1 % St	30	6,8,10
2	Advantosa <sup>TM</sup> 100 + 1 % Pruv	30	6,8,10
3	Advantosa <sup>TM</sup> 100 + Viv 102 1:1	30	6,8,10
4	Advantosa <sup>TM</sup> 100 + Viv 102 1:1 + 1 % St	30	6,8,10
5	Advantosa <sup>TM</sup> 100 + Viv 102 1:1 + 1 % Pruv	30	6,8,10
6	Advantosa <sup>TM</sup> 100 + Ac. acet. 1:1 + 1 % St	20	8
7	Advantosa <sup>TM</sup> 100 + Ac. asc. 1:1 + 1 % St	20	8
8	Advantosa <sup>TM</sup> 100 + Ac. acet. 1:1 + 1 % Pruv	20	8
9	Advantosa <sup>TM</sup> 100 + Ac. ascor. 1:1 + 1 % Pruv	20	8
10	Advantosa <sup>TM</sup> 100 a Viv 102 + Ac. acet. 1:1 + 1 % St	20	8
11	Advantosa <sup>TM</sup> 100 a Viv 102 + Ac. ascor. 1:1 + 1 % St	20	8
12	Advantosa <sup>TM</sup> 100 a Viv 102 + Ac. acet. 1:1 + 1 % Pruv	20	8
13	Advantosa <sup>TM</sup> 100 a Viv 102 + Ac. ascor. 1:1 + 1 % Pruv	20	8

Vysvětlivky: Viv 102 – Vivapur 102, Ac. acet. – kyselina acetylsalicylová, Ac. ascor. – kyselina askorbová, St – stearan hořečnatý, Pruv – stearyl fumarát sodný

#### 4.3.2 Příprava tablet

Na materiálovém testovacím stroji byly z jednotlivých tabletovacích směsí vylisovány tablety válcovitého tvaru bez faset o průměru 13 mm. Rychlost posunu horního trnu byla 40 mm/min. Používané lisovací síly byly 6, 8 a 10 kN, pouze u směsí s kyselinou acetylsalicylovou a kyselinou askorbovou byla použita jedna lisovací síla, a to 8 kN. Hmotnost jednotlivých tablet byla 0,5000g ± 0,0010 g. Z každé směsi bylo od každé lisovací síly vylisováno 16 tablet.

### Postup při lisování

Do matrice byl zasunut dolní lisovací trn, který byl fixován jistícím čepem. Následně byla do matrice přenesena tabletovina, mírně sklepána a volně zasunut horní lisovací trn. Takto naplněná matrice byla vložena mezi čelisti lisu. Lis byl spuštěn a v okamžiku dosažení požadované lisovací síly automaticky vypnut a zapnut zpětný chod, kdy se oddálily čelisti od sebe a lisovací přípravek byl vyjmut. Po vyjmutí zajišťovacího čepu a vyjmutí dolního lisovacího trnu byla tableta vytlačena tlakem na horní lisovací trn.

### **4.3.3 Měření destrukční síly, výpočet pevnosti tablet v tahu a hodnot LSR**

Destrukční síla byla měřena na Schleunigerově přístroji, a to nejdříve za 24 hodin po vylisování vždy u 10 tablet. Zároveň s měřením destrukční síly byla měřena i výška tablet. Měření destrukční síly a výšky tablet bylo provedeno tak, že se tableta umístila mezi čelisti přístroje nejprve axiálně, kdy přístroj změřil výšku tablety s přesností na 0,01 mm a následně byla tableta vložena radiálně. V okamžiku lomu tablety přístroj automaticky změřil destrukční sílu v N. Pevnost tablet byla vypočítána dle vzorce<sup>40</sup> (1):

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

kde

P je pevnost tablety v tahu [MPa],

F je destrukční síla [N],

d je průměr tablety [mm],

h je výška tablety [mm].

### Postup při hodnocení

Hodnotila se pevnost tablet z Advantosu<sup>TM</sup> 100 a jejich směsí s Vivapurem 102 v závislosti na přídavku stearanu hořečnatého nebo stearylfulmarátu sodného jako mazadel a kyseliny acetylsalicylové nebo kyseliny askorbové jako modelové účinné látky. Pro jednotlivé směsi byly vyneseny závislosti pevnosti tablet na lisovací síle.

Hodnota, která kvantifikuje citlivost nosičové látky na přídavek mazadla je hodnota LSR („lubricant sensitivity ratio“) a byla počítána z průměrných hodnot pevností tablet podle vzorce (2):

$$\text{LSR} = \frac{\text{CS}_u - \text{CS}_l}{\text{CS}_u} \quad (2)$$

kde

$\text{CS}_u$  je pevnost tablet bez přídavku mazadla,  $\text{CS}_l$  je pevnost tablet s přídavkem mazadla.

Čím je hodnota LSR bližší hodnotě 1, tím více je suché pojivo citlivé na přídavek mazadla z hlediska snížení pojivové kapacity.<sup>38</sup>

Pro jednotlivé směsi byly vyneseny závislosti hodnot LSR na lisovací síle.

### **4.3.4 Měření doby rozpadu tablet**

Doba rozpadu byla měřena nejdříve za 24 hodin po vylisování vždy u 6 tablet. Měření bylo prováděno na přístroji pro stanovení doby rozpadu dle metody ČL 2002.<sup>41</sup> Hodnocení probíhalo v prostředí čištěné vody vytemperované na  $37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$ . Tableta byla považována za rozpadlou v okamžiku, kdy na síťce košíčku nezůstal žádný zbytek.

### Postup při hodnocení

Hodnotila se doba rozpadu tablet z Advantosu<sup>TM</sup> 100 a jejich směsí s Vivapurem 102 v závislosti na lisovací síle, přídavku stearanu hořečnatého nebo stearylfulmarátu sodného jako mazadel a kyseliny acetylsalicylové a kyseliny askorbové jako modelových účinných látek. Pro jednotlivé směsi byly vyneseny závislosti dob rozpadu na lisovací síle.



Výpočty a grafické hodnocení výsledků obou měření bylo provedeno pomocí počítačových programů *QC expert* a *Excel*.

## 5. TABULKY A GRAFY

Vysvětlivky k tabulkám a grafům

d.....	průměr tablet
h.....	výška tablet
F.....	destrukční síla
P.....	pevnost tablet v tahu
P <sub>x</sub> .....	průměrná hodnota pevnosti tablet
IS.....	interval spolehlivosti pro průměr pevnosti (spolehlivost 95 %)
s.....	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr pevnosti
s'.....	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot (pro LSR)
LSR.....	hodnota „lubricant sensitivity ratio“ - citlivost pojiva na přídavek mazadla
Adv.....	Advantosa <sup>TM</sup> 100
St.....	stearan hořčnatý
Pruv.....	stearyl fumarát sodný
Ac. acet. ....	Acidum acetylsalicylicum, kyselina acetylsalicylová
Ac. ascor. ....	Acidum ascorbicum, kyselina askorbová
Viv.....	Vivapur 102
l.s.....	lisovací síla
DR.....	doba rozpadu
Stat.....	statistické údaje

## PEVNOST TABLET V TAHU

Tab. č. 2:

<b>Advantosa™ 100 + 1 % St., lisovací síla 6000 N</b>			
<b>d [mm]</b>	<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
13,00	3,27	52	0,7787
13,00	3,28	53	0,7913
13,00	3,27	50	0,7488
13,00	3,29	50	0,7442
13,00	3,29	52	0,7740
13,00	3,29	52	0,7740
13,00	3,27	46	0,6889
13,00	3,29	48	0,7145
13,00	3,26	51	0,7661
13,00	3,26	47	0,7060

Tab. č. 3:

<b>Advantosa™ 100 + 1 % St., lisovací síla 8000 N</b>			
<b>d [mm]</b>	<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
13,00	3,17	72	1,1123
13,00	3,17	74	1,1432
13,00	3,15	70	1,0882
13,00	3,18	70	1,0780
13,00	3,16	76	1,1778
13,00	3,16	70	1,0848
13,00	3,15	72	1,1193
13,00	3,19	72	1,1053
13,00	3,18	66	1,0164
13,00	3,18	72	1,1088

Tab. č. 4:

<b>Advantosa™ 100 + 1 % St., lisovací síla 10000 N</b>			
<b>d [mm]</b>	<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
13,00	3,06	90	1,4403
13,00	3,07	99	1,5792
13,00	3,04	95	1,5303
13,00	3,06	90	1,4403
13,00	3,06	94	1,5043
13,00	3,09	91	1,4422
13,00	3,06	88	1,4083
13,00	3,07	99	1,5792
13,00	3,08	95	1,5105
13,00	3,07	89	1,4197

Tab. č. 5:

<b>Advantosa™ 100 + 1 % Pruv, lisovací síla 6000 N</b>			
<b>d [mm]</b>	<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
13,00	3,26	47	0,7060
13,00	3,27	53	0,7937
13,00	3,28	51	0,7614
13,00	3,27	47	0,7039
13,00	3,26	52	0,7811
13,00	3,27	53	0,7937
13,00	3,26	50	0,7511
13,00	3,26	46	0,6910
13,00	3,27	52	0,7787
13,00	3,26	49	0,7361

Tab. č. 6:

<b>Advantosa™ 100 + 1 % Pruv, lisovací síla 8000 N</b>			
<b>d [mm]</b>	<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
13,00	3,19	76	1,1667
13,00	3,17	70	1,0814
13,00	3,19	73	1,1206
13,00	3,16	74	1,1468
13,00	3,15	74	1,1504
13,00	3,16	76	1,1778
13,00	3,16	71	1,1003
13,00	3,15	72	1,1193
13,00	3,15	77	1,1971
13,00	3,16	73	1,1313

Tab.č. 7:

<b>Advantosa™ 100 + 1 % Pruv, lisovací síla 10000 N</b>			
<b>d [mm]</b>	<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
13,00	3,07	85	1,3559
13,00	3,08	79	1,2561
13,00	3,05	86	1,3808
13,00	3,09	86	1,3629
13,00	3,10	88	1,3901
13,00	3,06	81	1,2963
13,00	3,08	87	1,3833
13,00	3,11	85	1,3384
13,00	3,06	86	1,3763
13,00	3,09	83	1,3154

Tab č. 8:

<b>Advantosa™ 100 + Viv 102 1:1, lisovací síla 6000 N</b>			
<b>d [mm]</b>	<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
13,00	3,47	70	0,9879
13,00	3,48	71	0,9991
13,00	3,46	69	0,9766
13,00	3,46	75	1,0615
13,00	3,43	70	0,9994
13,00	3,42	71	1,0166
13,00	3,40	72	1,0370
13,00	3,40	71	1,0226
13,00	3,40	72	1,0370
13,00	3,43	67	0,9566

Tab č. 9:

<b>Advantosa™ 100 + Viv 102 1:1, lisovací síla 8000 N</b>			
<b>d [mm]</b>	<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
13,00	3,21	124	1,8917
13,00	3,22	118	1,7946
13,00	3,20	121	1,8517
13,00	3,21	121	1,8459
13,00	3,22	119	1,8098
13,00	3,20	118	1,8058
13,00	3,25	114	1,7177
13,00	3,23	122	1,8497
13,00	3,21	115	1,7544
13,00	3,24	122	1,8440

Tab. č. 10:

<b>Advantosa™ 100 + Viv 102 1:1, lisovací síla 10000 N</b>			
<b>d [mm]</b>	<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
13,00	3,16	161	2,4950
13,00	3,14	155	2,4173
13,00	3,16	168	2,6035
13,00	3,13	160	2,5033
13,00	3,12	172	2,6997
13,00	3,12	160	2,5113
13,00	3,15	160	2,4874
13,00	3,11	157	2,4722
13,00	3,12	153	2,4015
13,00	3,09	152	2,4089

Tab. č. 11:

<b>Advantosa™ 100 + Viv 102 1:1 + 1 % St., lisovací síla 6000 N</b>			
<b>d [mm]</b>	<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
13,00	3,48	54	0,7599
13,00	3,47	56	0,7903
13,00	3,50	57	0,7975
13,00	3,45	53	0,7523
13,00	3,47	58	0,8185
13,00	3,48	55	0,7740
13,00	3,46	58	0,8209
13,00	3,46	56	0,7926
13,00	3,46	57	0,8067
13,00	3,47	53	0,7480

Tab. č. 12:

<b>Advantosa™ 100 + Viv 102 1:1 + 1 % St., lisovací síla 8000 N</b>			
<b>d [mm]</b>	<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
13,00	3,31	85	1,2576
13,00	3,31	88	1,3019
13,00	3,30	89	1,3207
13,00	3,31	91	1,3463
13,00	3,28	86	1,2840
13,00	3,28	89	1,3288
13,00	3,28	88	1,3138
13,00	3,29	87	1,2950
13,00	3,26	88	1,3219
13,00	3,26	87	1,3069

Tab. č. 13:

<b>Advantosa™ 100 + Viv 102 1:1 + 1 % St., lisovací síla 10000 N</b>			
<b>d [mm]</b>	<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
13,00	3,18	119	1,8326
13,00	3,18	122	1,8788
13,00	3,19	119	1,8268
13,00	3,20	123	1,8823
13,00	3,17	124	1,9156
13,00	3,17	122	1,8847
13,00	3,17	125	1,9310
13,00	3,16	125	1,9371
13,00	3,16	121	1,8751
13,00	3,15	120	1,8656



Tab. č. 14:

<b>Advantosa™ 100 + Viv 102 1:1 + 1 % Pruv, lisovací síla 6000 N</b>			
<b>d [mm]</b>	<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
13,00	3,43	50	0,7139
13,00	3,44	45	0,6406
13,00	3,44	47	0,6691
13,00	3,45	48	0,6813
13,00	3,45	48	0,6813
13,00	3,43	46	0,6568
13,00	3,45	47	0,6671
13,00	3,46	48	0,6794
13,00	3,44	55	0,7830
13,00	3,43	47	0,6710

Tab. č. 15:

<b>Advantosa™ 100 + Viv 102 + 1 % Pruv, lisovací síla 8000 N</b>			
<b>d [mm]</b>	<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
13,00	3,28	83	1,2392
13,00	3,28	78	1,1645
13,00	3,27	79	1,1831
13,00	3,27	77	1,1531
13,00	3,29	77	1,1461
13,00	3,28	81	1,2093
13,00	3,31	81	1,1984
13,00	3,26	83	1,2468
13,00	3,28	77	1,1496
13,00	3,26	79	1,1867

Tab. č. 16:

<b>Advantosa™ 100 + Viv 102 1:1 + 1 % Pruv, lisovací síla 10000 N</b>			
<b>d [mm]</b>	<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
13,00	3,18	112	1,7248
13,00	3,15	117	1,8189
13,00	3,15	115	1,7878
13,00	3,16	117	1,8132
13,00	3,15	110	1,7101
13,00	3,15	109	1,6945
13,00	3,10	111	1,7535
13,00	3,13	112	1,7523
13,00	3,18	107	1,6478
13,00	3,14	108	1,6843

Tab. č. 17:

<b>Advantosa™ 100 + Ac. acet. 1:1 + 1 % St., lisovací síla 8000 N</b>			
<b>d [mm]</b>	<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
13,00	3,00	54	0,8815
13,00	2,98	57	0,9367
13,00	2,97	53	0,8739
13,00	3,02	53	0,8594
13,00	2,99	53	0,8680
13,00	2,99	51	0,8353
13,00	3,01	50	0,8135
13,00	2,98	53	0,8710
13,00	3,01	53	0,8623
13,00	3,00	50	0,8162

Tab. č. 18:

<b>Advantosa™ 100 + Ac. asc. 1:1 + 1 % St., lisovací síla 8000 N</b>			
<b>d [mm]</b>	<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
13,00	2,87	17	0,2901
13,00	2,83	14	0,2423
13,00	2,85	16	0,2749
13,00	2,85	18	0,3093
13,00	2,87	20	0,3413
13,00	2,83	15	0,2596
13,00	2,85	15	0,2577
13,00	2,82	17	0,2952
13,00	2,86	13	0,2226
13,00	2,84	14	0,2414

Tab. č. 19:

<b>Advantosa™ 100 + Ac. acet. 1:1 + 1 % Pruv, lisovací síla 8000 N</b>			
<b>d [mm]</b>	<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
13,00	2,99	59	0,9663
13,00	2,97	56	0,9234
13,00	2,98	54	0,8874
13,00	2,96	48	0,7941
13,00	2,97	47	0,7750
13,00	2,96	60	0,9927
13,00	2,94	42	0,6996
13,00	2,99	50	0,8189
13,00	2,96	54	0,8934
13,00	2,95	59	0,9794

Tab.č. 20:

<b>Advantosa<sup>TM</sup> 100 + Ac. ascor. 1:1 + 1 % Pruv, lisovací síla 8000 N</b>			
<b>d [mm]</b>	<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
13,00	2,82	14	0,2431
13,00	2,83	20	0,3461
13,00	2,81	15	0,2614
13,00	2,82	11	0,1910
13,00	2,82	15	0,2605
13,00	2,82	16	0,2778
13,00	2,84	16	0,2759
13,00	2,82	14	0,2431
13,00	2,80	15	0,2623
13,00	2,78	14	0,2466

Tab.č. 21:

<b>Advantosa<sup>TM</sup> 100 a Viv 102 + Ac. acet. 1:1+1% St., l. s. 8000 N</b>			
<b>d [mm]</b>	<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
13,00	3,08	45	0,7155
13,00	3,04	43	0,6927
13,00	3,04	49	0,7893
13,00	3,05	42	0,6744
13,00	3,03	46	0,7435
13,00	3,00	41	0,6693
13,00	3,06	46	0,7362
13,00	3,02	40	0,6486
13,00	3,05	45	0,7225
13,00	3,04	48	0,7732

Tab. č. 22:

<b>Advantosa<sup>TM</sup> 100 a Viv 102+Ac. ascor. 1:1+1% St., l. s. 8000 N</b>			
<b>d [mm]</b>	<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
13,00	2,89	12	0,2033
13,00	2,87	13	0,2218
13,00	2,87	13	0,2218
13,00	2,85	11	0,1890
13,00	2,87	13	0,2218
13,00	2,85	13	0,2234
13,00	2,86	14	0,2397
13,00	2,86	13	0,2226
13,00	2,87	13	0,2218
13,00	2,86	14	0,2397

Tab. č. 23:

<b>Advantosa<sup>TM</sup> 100 a Viv 102 + Ac.acet. 1:1 + 1 % Pruv, l. s. 8000 N</b>			
<b>d [mm]</b>	<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
13,00	3,04	45	0,7249
13,00	3,07	52	0,8295
13,00	3,05	45	0,7225
13,00	3,03	42	0,6788
13,00	3,03	49	0,7919
13,00	3,04	50	0,8054
13,00	3,02	49	0,7946
13,00	3,02	44	0,7135
13,00	3,01	43	0,6996
13,00	3,03	46	0,7435

Tab. č. 24:

<b>Advantosa<sup>TM</sup> 100 a Viv 102 + Ac. ascor. 1:1 + 1 % Pruv, l. s. 8000 N</b>			
<b>d [mm]</b>	<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
13,00	2,90	17	0,2871
13,00	2,89	18	0,3050
13,00	2,88	17	0,2891
13,00	2,89	18	0,3050
13,00	2,87	16	0,2730
13,00	2,87	17	0,2901
13,00	2,87	17	0,2901
13,00	2,88	17	0,2891
13,00	2,85	14	0,2406
13,00	2,87	16	0,2730

## STATISTICKÉ ÚDAJE PRO PEVNOST TABLET V TAHU A HODNOTY LSR

Tab. č. 25:

<b>Advantosa<sup>TM</sup> 100 + 1 % mazadla</b>				
<b>Typ mazadla</b>	<b>Lisovací síla [kN]</b>	<b>P<sub>x</sub> [MPa]</b>	<b>s</b>	<b>IS</b>
1 % stearanu hořečnatého	6	0,7487	0,0348	0,0248
	8	1,1034	0,0425	0,0304
	10	1,4854	0,0639	0,0458
1 % Pruvu	6	0,7497	0,0387	0,0277
	8	1,1392	0,0357	0,0255
	10	1,3456	0,0440	0,0314

Tab. č. 26:

<b>Advantosa<sup>TM</sup> 100 + Viv 102 1 : 1</b>						
<b>Typ a koncentrace mazadla</b>	<b>Lisovací síla [kN]</b>	<b>P<sub>x</sub> [MPa]</b>	<b>s</b>	<b>IS</b>	<b>LSR</b>	<b>s'</b>
0 %	6	1,0094	0,0316	0,0226		
	8	1,8165	0,0515	0,0369		
	10	2,5000	0,0922	0,0660		
1% stearanu hořečnatého	6	0,7861	0,0265	0,0189	0,2212	0,0358
	8	1,3077	0,0250	0,0179	0,2801	0,0246
	10	1,8830	0,0371	0,0265	0,2468	0,0315
1 % Pruvu	6	0,6844	0,0395	0,0282	0,3220	0,0445
	8	1,1877	0,0360	0,0257	0,3462	0,0271
	10	1,7387	0,0567	0,0406	0,3045	0,0342

Tab. č. 27:

<b>Tabletovací směsi s léčivem</b>					
<b>Tabletovací směs</b>	<b>Koncentrace a typ mazadla</b>	<b>Lisovací síla [kN]</b>	<b>P<sub>x</sub> [MPa]</b>	<b>s</b>	<b>IS</b>
Adv + Ac. acet. 1:1	1 % stearanu hořečnatého	8	0,8618	0,0356	0,0254
Adv + Ac. ascor. 1:1		8	0,2734	0,0360	0,0258
Adv a Viv + Ac. acet. 1:1		8	0,7165	0,0458	0,0328
Adv a Viv + Ac. ascor. 1:1		8	0,2205	0,0151	0,0108
Adv + Ac. acet. 1:1	1 % Pruvu	8	0,8730	0,0980	0,0701
Adv + Ac. ascor. 1:1		8	0,2610	0,0387	0,0275
Adv a Viv + Ac. acet. 1:1		8	0,7504	0,0511	0,0366
Adv a Viv + Ac. ascor. 1:1		8	0,2842	0,0187	0,0134



## DOBA ROZPADU TABLET A JEJÍ STATISTICKÉ ÚDAJE

Tab. č. 28:

<b>Advantosa™ 100 + 1 % St.</b>								
<b>LS [N]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>	<b>LS [N]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>	<b>LS [N]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
6000	1,50	∅	8000	1,40	∅	10000	2,14	∅
	1,53	1,82		1,47	1,54		2,18	2,32
	1,93	s		1,50	s		2,44	s
	1,95	0,23		1,55	0,12		2,30	0,09
	1,98	IS		1,58	IS		2,54	IS
	2,00	0,24		1,75	0,13		2,32	0,09

Tab. č. 29:

<b>Advantosa™ 100 + 1 % Pruv</b>								
<b>LS [N]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>	<b>LS [N]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>	<b>LS [N]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
6000	2,08	∅	8000	1,65	∅	10000	3,10	∅
	2,48	2,89		2,58	2,68		3,73	3,81
	3,02	s		2,82	s		3,82	s
	3,12	0,50		2,88	0,54		4,07	0,38
	3,30	IS		3,00	IS		4,07	IS
	3,32	0,54		3,15	0,57		4,08	0,40

Tab. č. 30:

<b>Advantosa™ 100 + Viv 102 1:1</b>								
<b>LS [N]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>	<b>LS [N]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>	<b>LS [N]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
6000	1,88	∅	8000	1,57	∅	10000	3,62	∅
	2,00	2,21		2,12	2,27		3,67	4,01
	2,17	s		2,17	s		3,67	s
	2,28	0,24		2,33	0,46		3,95	0,46
	2,42	IS		2,40	IS		4,48	IS
	2,50	0,25		3,00	0,48		4,67	0,48

Tab. č. 31:

<b>Advantosa™ 100 + Viv 102 1:1 + 1 % St.</b>								
<b>LS [N]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>	<b>LS [N]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>	<b>LS [N]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
6000	0,78	Ø	8000	0,98	Ø	10000	1,67	Ø
	0,83	0,94		1,08	1,15		1,90	1,95
	0,83	s		1,13	s		1,98	s
	0,92	0,18		1,17	0,13		1,98	0,15
	1,00	IS		1,17	IS		2,08	IS
	1,27	0,19		1,38	0,14		2,08	0,16

Tab. č. 32:

<b>Advantosa™ 100 + Viv 102 1:1 + 1 % Pruv</b>								
<b>LS [N]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>	<b>LS [N]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>	<b>LS [N]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
6000	0,93	Ø	8000	1,42	Ø	10000	3,05	Ø
	0,95	1,14		1,48	1,57		3,07	3,15
	1,05	s		1,53	s		3,08	s
	1,08	0,25		1,57	0,11		3,13	0,14
	1,27	IS		1,67	IS		3,15	IS
	1,58	0,26		1,72	0,11		3,42	0,14

Tab. č. 33:

<b>Advantosa™ 100 + Ac.acet. 1:1 + 1% St.</b>		
<b>LS [N]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
8000	19,70	Ø
	19,80	20,01
	20,08	s
	20,08	0,22
	20,12	IS
	20,28	0,23

Tab. č. 34:

<b>Advantosa™ 100 + Ac. ascor. 1:1 + 1 % St.</b>		
<b>LS [N]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
8000	0,25	Ø
	0,35	0,41
	0,42	S
	0,43	0,09
	0,48	IS
	0,50	0,09

Tab. č. 35:

<b>Advantosa™ 100 + Ac. acet. 1:1 + 1% Pruv</b>		
<b>LS [N]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
8000	37,78	Ø
	42,65	43,55
	42,67	s
	43,32	3,60
	47,35	IS
	47,50	3,78

Tab. č. 36:

<b>Advantosa™ 100 + Ac. ascor. 1:1 + 1% Pruv</b>		
<b>LS [N]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
8000	0,33	Ø
	0,35	0,37
	0,35	s
	0,38	0,03
	0,40	IS
	0,42	0,04

Tab. č. 37:

<b>Advantosa™ 100 a Viv 102 + Ac.acet. 1:1 + 1% St.</b>		
<b>LS [N]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
8000	0,48	Ø
	0,50	0,54
	0,52	s
	0,55	0,06
	0,55	IS
	0,65	0,06

Tab. č. 38:

<b>Advantosa™ 100 a Viv 102 + Ac.ascor. 1:1 + 1% St.</b>		
<b>LS [N]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
8000	0,22	Ø
	0,22	0,23
	0,22	s
	0,23	0,01
	0,23	IS
	0,25	0,01

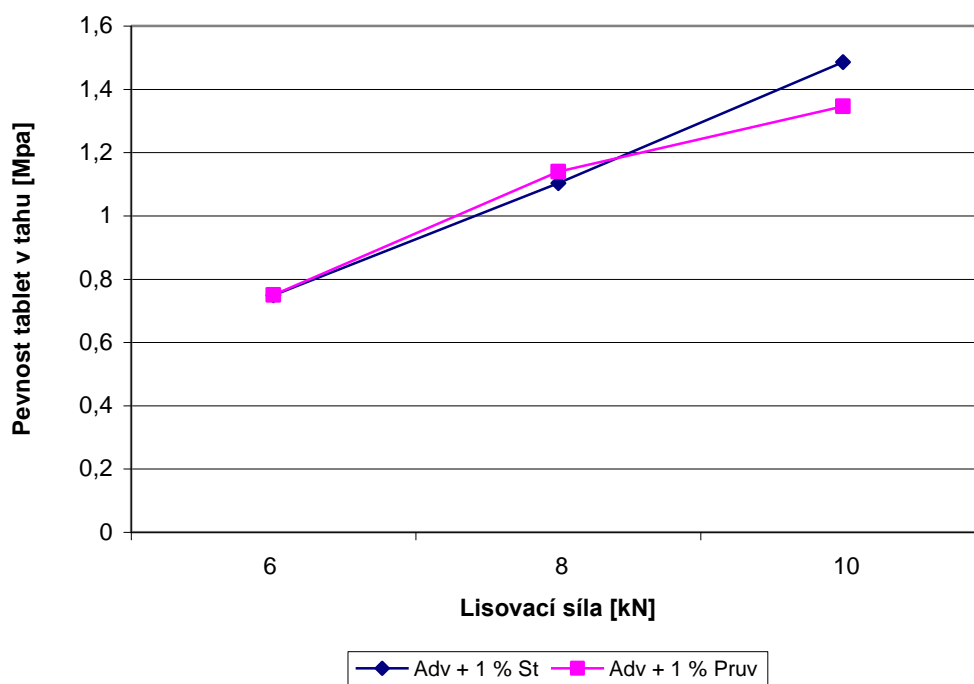
Tab. č. 39:

<b>Advantosa™ 100 a Viv 102 + Ac.acet. 1:1 + 1% Pruv</b>		
<b>LS [N]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
8000	1,95	Ø
	2,00	2,22
	2,17	s
	2,17	0,25
	2,50	IS
	2,53	0,26

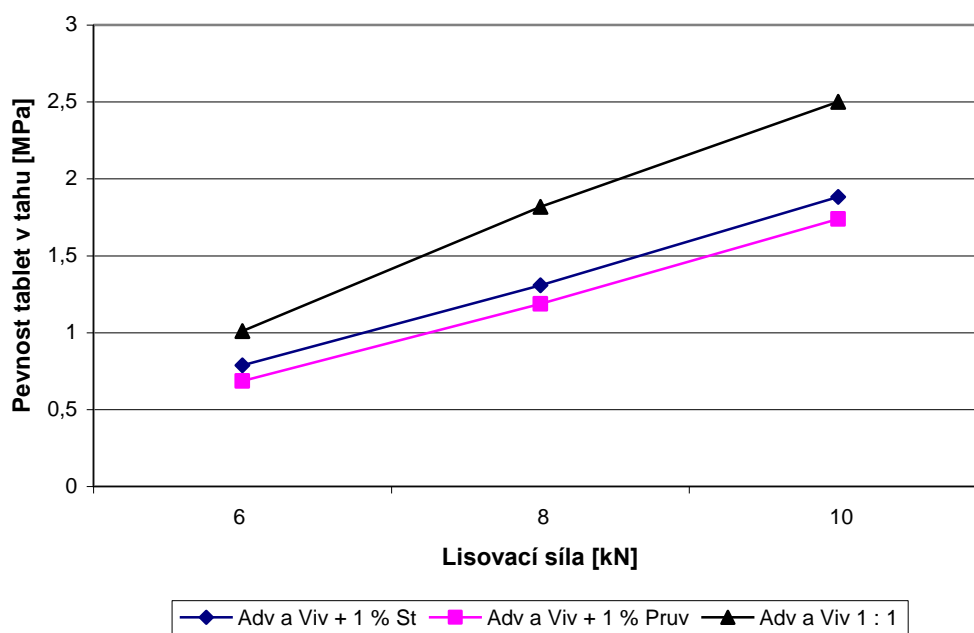
Tab. č. 40:

<b>Advantosa<sup>TM</sup> 100 a Viv 102 + Ac.ascor. 1:1 + 1% Pruv</b>		
<b>LS [N]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
8000	0,33	Ø
	0,33	0,37
	0,35	s
	0,38	0,04
	0,40	IS
	0,42	0,04

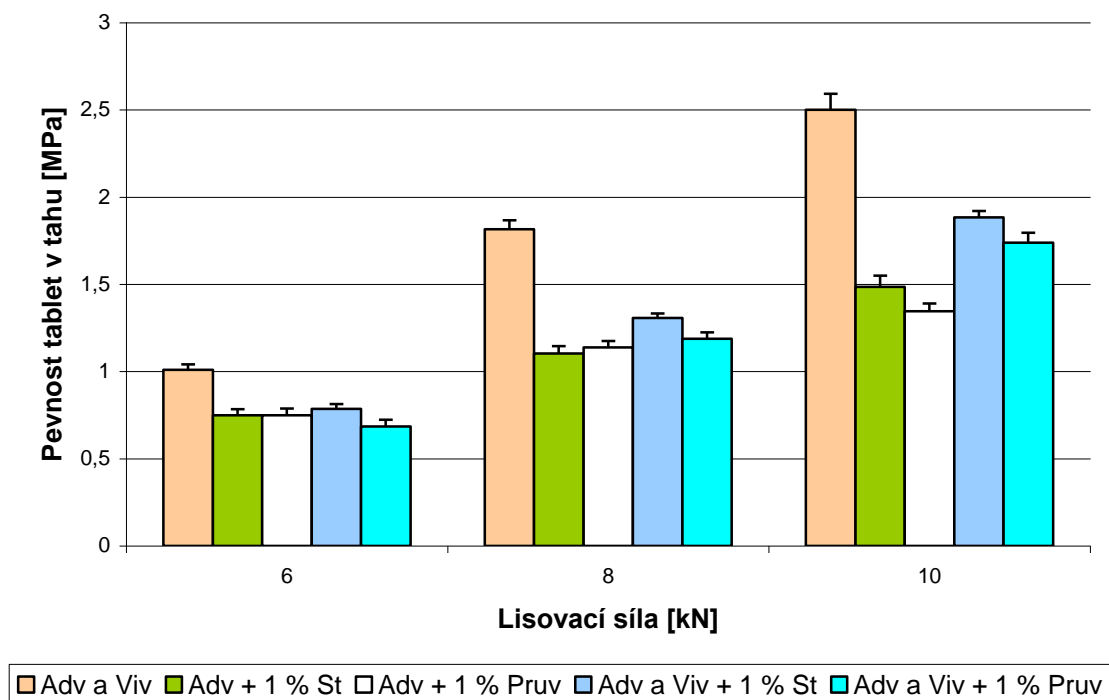
**Graf č. 1: Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle**  
Advantosa 100 s mazadly



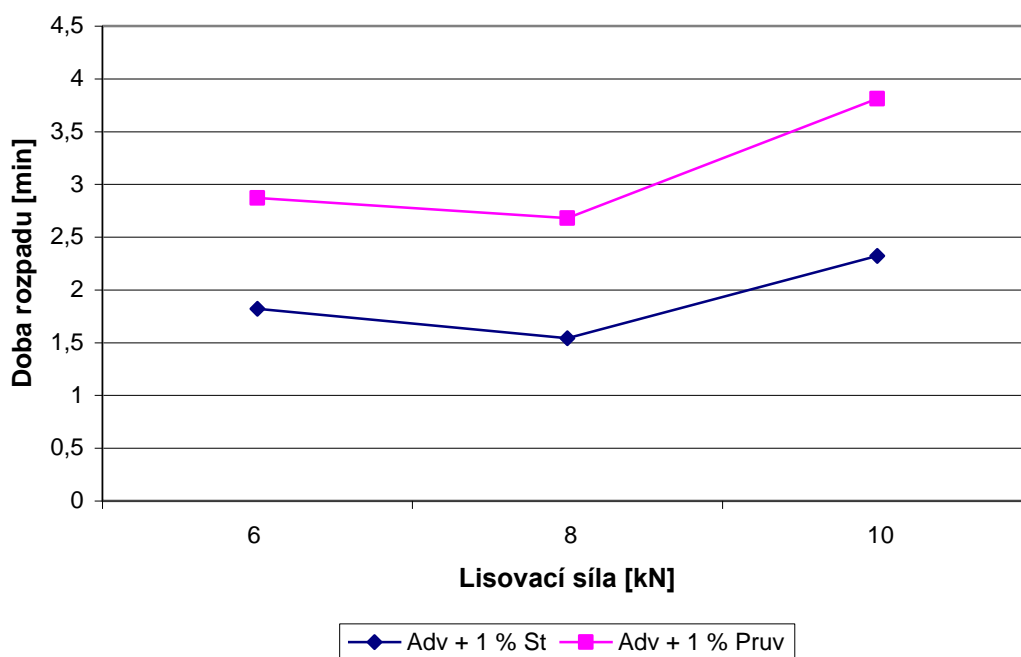
**Graf č. 2: Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle**  
Směs Advantosa 100 s Vivapurem 102 v poměru 1 : 1 bez a s mazadly



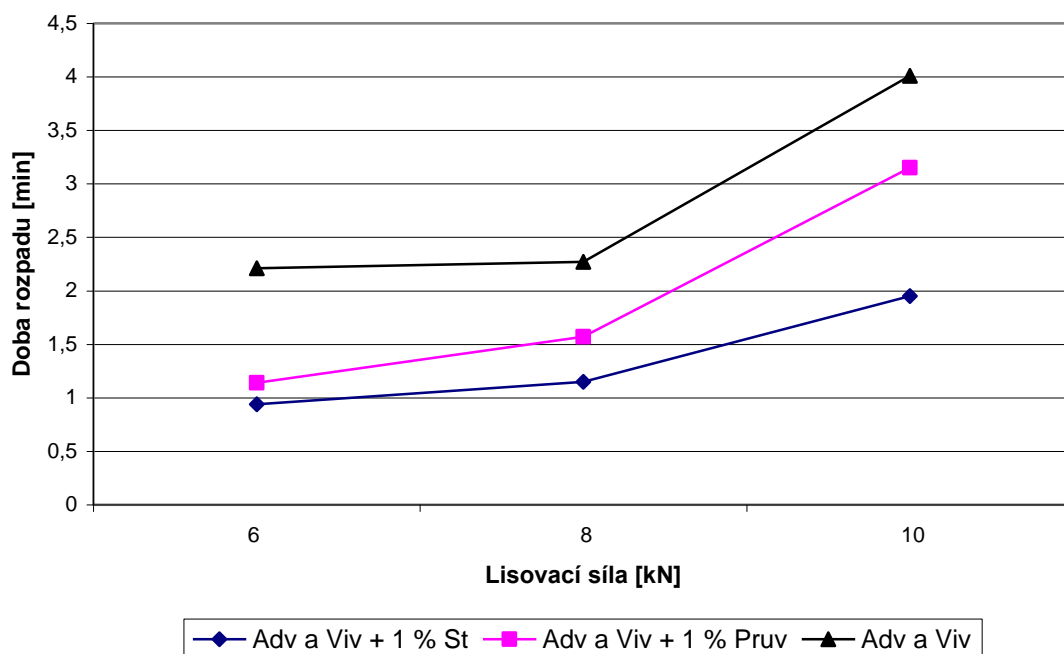
**Graf č. 3: Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle**  
 Advantosa 100 a její směs s Vivapurem v poměru 1 : 1 bez a  
 s mazadly



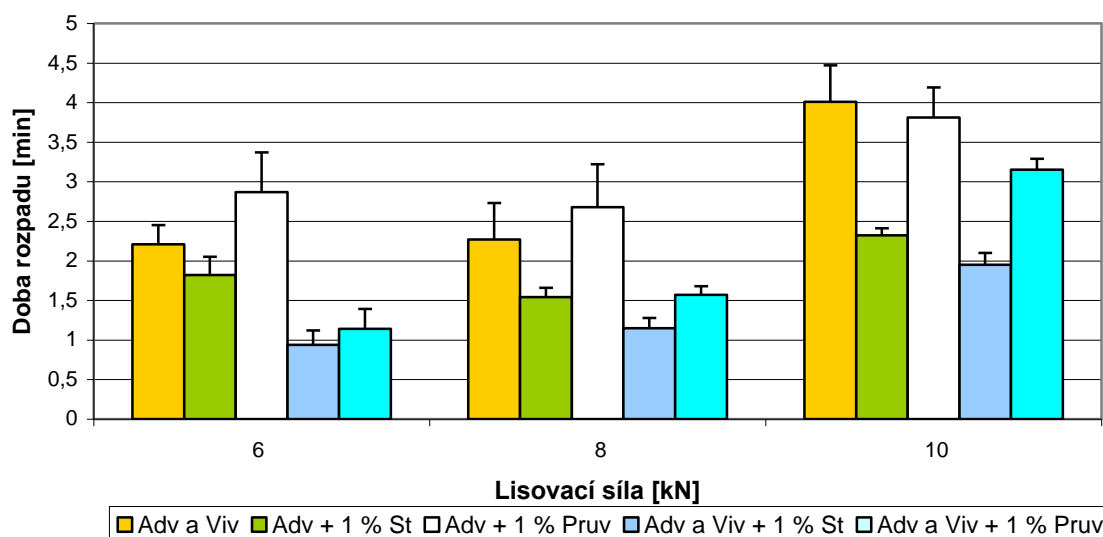
**Graf č. 4: Závislost doby rozpadu na lisovací síle**  
 Advantosa 100 s mazadly



**Graf č. 5: Závislost doby rozpadu na lisovací síle**  
Směs Advantosa 100 s Vivapurem 102 v poměru 1 : 1 bez a s mazadly

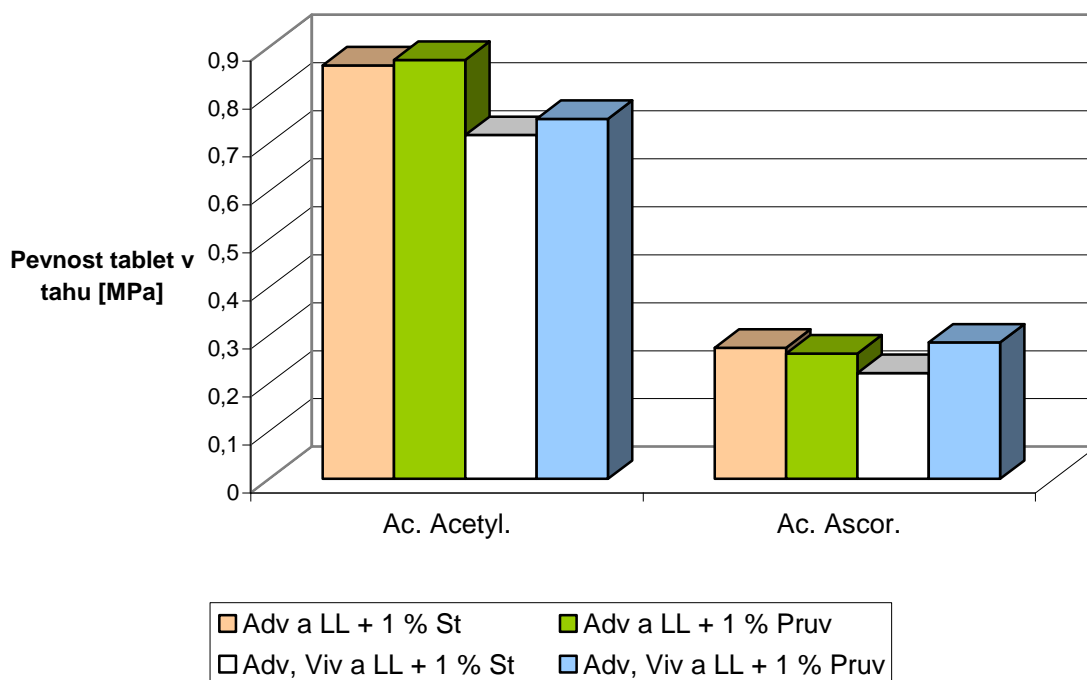


**Graf č. 6: Závislost doby rozpadu tablet na lisovací síle**  
Advantosa 100 a její směs s Vivapurem 102 v poměru 1 : 1 bez a s mazadly

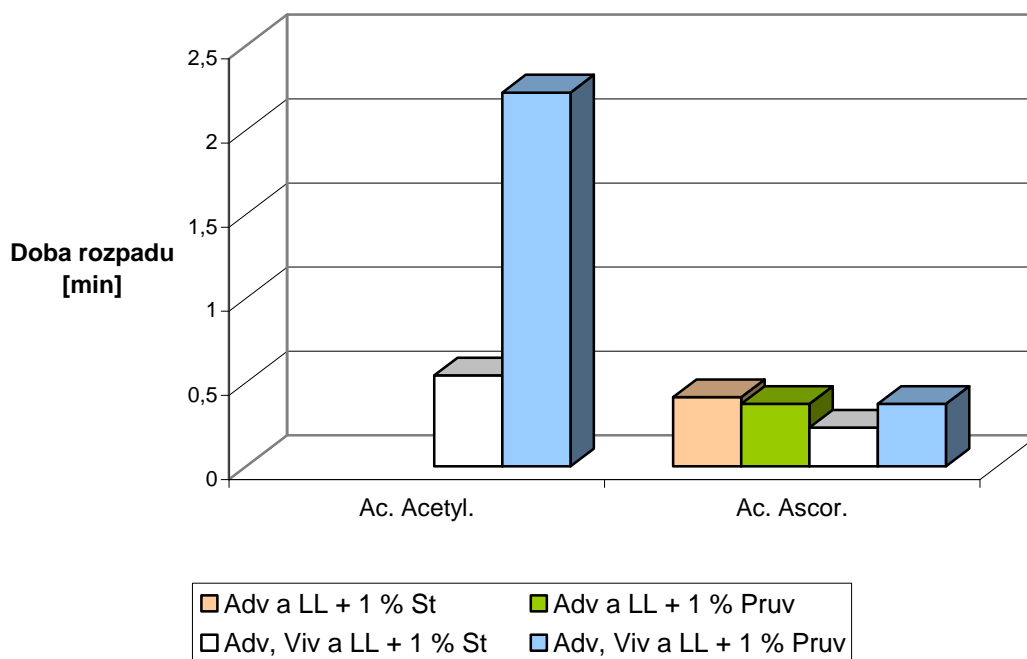




**Graf č. 7: Pevnost tablet v tahu při lisovací síle 8 kN**  
 Advantosa 100 a její směs s Vivapurem 102 v poměru 1 : 1 s léčivý



**Graf č. 8: Doba rozpadu tablet při lisovací síle 8 kN**  
 Advantosa 100 a její směs s Vivapurem 102 v poměru 1:1 s léčivý



## 6. DISKUSE

Látka studovaná v této práci je přímo lisovatelná maltosa Advantosa<sup>TM</sup> 100. Jedná se o sprayově sušený produkt, který má sférické částice s vynikajícími tokovými vlastnostmi a který zlepšuje lisovatelnost materiálů s nižší hustotou. Proces sprayového sušení zásadně změnil tabletovací vlastnosti maltosy a zvýhodnil tak její pozici mezi přímo lisovatelnými plnivými. Firemní literatura říká, že tato látka s označením Advantosa 100 má sypanost fosforečnanu divápenatého, lisovatelnost mikrokrytalické celulosy a lepší rozpustnost než laktosa.<sup>18</sup>

V této práci byly studovány tabletovací vlastnosti výše uvedené látky. Konkrétně se jednalo o hodnocení pevnosti tablet v tahu a doby rozpadu výlisků. Vlivovými faktory byly: lisovací síla, přídavek dvou typů mazadel v jedné koncentraci a přídavek dvou typů modelových účinných látek. Stejně hodnocení se dělalo i u směsí Advantosa 100 s mikrokrytalickou celulosou Vivapur 102 v poměru 1:1. Tato směs se lisovala i bez mazadla, neboť to díky mazacímu účinku mikrokrytalické celulosy bylo možné. Navíc se zde počítala i citlivost směsi suchých pojiv na přídavek mazadla, kvantitativně vyjádřená jako hodnota LSR („lubricant sensitivity ratio“). U samotné Advantosa 100 se tato hodnota nepočítala, neboť jednak nelze vylisovat výlisky z čisté maltosy z důvodu vysokého tření a jednak literatura udává nevýznamnou citlivost na přídavek mazadla z důvodu mechanismu lisování převážně fragmentací částic.<sup>18</sup> Zvolené lisovací síly byly 6, 8 a 10 kN. Tyto hodnoty byly voleny tak, abychom se dostali u Advantosa s mazadly co nejvíce do optimálního rozmezí pevnosti tablet (0,56 - 1,11 MPa)<sup>42</sup>, a aby hodnoty pevnosti ze směsí s Vivapurem nebyly extrémně vysoké. Tabletoviny s léčivými se lisovaly jen lisovací silou 8 kN. Přidávaná mazadla byla stearan hořečnatý a stearyl fumarát sodný (Pruv) v koncentraci 1%. Testované modelové léčivé látky byly kyselina askorbová a kyselina acetylsalicylová. Tyto byly voleny s ohledem na odlišný mechanismus lisování a různou rozpustnost ve vodě.

Výsledky práce jsou shrnuty v tabulkách č. 2 - 40 a grafech č. 1 - 8.

Graf č. 1 znázorňuje závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle pro Advantosa 100 s mazadly, stearanem hořečnatým a stearyl fumarátem sodným. U lisovacích sil 6 a 8 kN není mezi hodnotami statisticky významný rozdíl, u lisovací

síly 10 kN je nižší hodnota pevnosti u výlisků s Pruvem. Stejná závislost je v grafu č. 2, ale tentokrát pro směs Advantosa 100 a Vivapur 102 v poměru 1:1. V tomto případě je už nižší pevnost u výlisků s Pruvem v případě všech lisovacích sil a je zde patrný pokles pevnosti vlivem přídavku mazadla, neboť bylo možné vylisovat i výlisky bez mazadla. Tento pokles je způsoben 50 % přítomností mikrokrystalické celulosy, která je plasticky deformovatelná a tedy film z mazadla vytvořený na jejich částicích snižuje pevnost vazeb mezi částicemi. Snížení pevnosti je kvantitativně vyjádřeno hodnotami LSR, uvedenými v tabulce č. 26. Z uvedeného vyplývá větší citlivost směsi na přídavek Pruvu a nejvyšší hodnota pro obě mazadla je u lisovací síly 8 kN. Pevnosti výlisků z Advantosa 100 a její směsi s Vivapurem 102 jsou souhrnně pro porovnání uvedeny v grafu č. 3. Jednoznačně nejpevnější jsou tablety ze směsi Advantosa 100 a Vivapur 102 v poměru 1:1 bez mazadel. U směsi s mazadly platí, že pevnější výlisky jsou v případě směsi suchých pojiv než v případě samotné maltosy. Rozdíly v hodnotách se zvyšují s lisovací silou, takže jsou největší u lisovací síly 10 kN. Jedinou výjimkou je výsledek s Pruvem u lisovací síly 6 kN, kdy byla hodnota pevnosti v případě směsi suchých pojiv nižší. Pevnosti výlisků z jednotlivých tabletovin rostou s lisovací silou.

V grafu č. 4 je uvedena závislost doby rozpadu na lisovací síle pro Advantosu 100 s mazadly. Závislosti rostou s lisovací silou až mezi lisovacími silami 8 a 10 kN. Doba rozpadu s Pruvem je delší i přes menší hydrofobnost mazadla. Stejná závislost je v grafu č. 5, v tomto případě ale pro směs Advantosa 100 s Vivapurem 102 v poměru 1:1. I v tomto případě mají výlisky s Pruvem delší dobu rozpadu, která roste s lisovací silou, přičemž výraznější vzrůst je mezi 8 a 10 kN. Navíc je zde možné porovnání i s hodnotami tablet ze směsi bez mazadel, které mají dobu rozpadu nejdelší. Nehraje zde tedy roli hydrofobita mazadla, která by dobu rozpadu prodloužila, ale spíše nižší pevnost vazeb mezi částicemi v případě směsi s mazadly. V rámci typu mazadla by se teoreticky předpokládal výsledek opačný, a to jak z důvodu větší hydrofobnosti stearanu, tak i z důvodu pevnějších výlisků se stearem. V grafu č. 6 jsou vedle sebe uvedeny hodnoty dob rozpadu z Advantosa 100 i její směsi s Vivapurem 102. Z uvedeného je patrná u lisovacích sil 6 a 8 kN nejdelší doba rozpadu pro Advantosu 100 s 1 % Pruvu. U lisovací síly 10 kN ji přesahuje hodnota doby rozpadu pro čistou směs Advantosa 100 a Vivapuru 102

v poměru 1:1. V případě přítomnosti Pruvu je delší doba rozpadu výlisků u samotné Advantosu 100. V případě přítomnosti mazadel je delší doba rozpadu výlisků vždy u samotné Advantosu 100.

Grafy č. 7 a 8 shrnují výsledky pro tabletoviny s léčivý. Graf. č. 7 uvádí hodnoty pevností tablet v tahu pro lisovací sílu 8 kN. Jednoznačně je vidět vyšší pevnost výlisků obsahujících kyselinu acetylsalicylovou. Toto léčivo je poměrně dobře lisovatelné a lisuje se převážně plastickou deformací, u kyseliny askorbové převažuje mechanismus lisování drcením částic. V případě kyseliny acetylsalicylové jsou pevnější výlisky pouze s Advantosou 100. Není zde také statisticky významný rozdíl v rámci typu použitého mazadla, což platí i pro směs suchých pojiv Advantosa 100 a Vivapur 102. Pevnost výlisků s kyselinou acetylsalicylovou se pohybuje v rozmezí optimální pevnosti tablet.<sup>40</sup> Výlisky s kyselinou askorbovou mají pevnost mnohem nižší. Pro Advantosu 100 platí, že není statisticky významný rozdíl mezi hodnotami pevnosti v rámci typu použitého mazadla a pevnost výlisků se stearanem je vyšší než u směsi suchých pojiv. Pro směs suchých pojiv neplatí nevýznamnost rozdílu v rámci typu použitého mazadla, neboť Pruv poskytuje pevnější výlisky než stearan. V grafu č. 8 jsou uvedeny hodnoty dob rozpadu tabletovin s léčivý vyjma hodnot Advantosu 100 s kyselinou acetylsalicylovou a mazadly, neboť tyto hodnoty jsou extrémně vyšší a ostatní hodnoty by byly špatně patrné. Pro Advantosu 100 s kyselinou acetylsalicylovou byla hodnota doby rozpadu výlisků se stearanem 20,01 min a s Pruvem dokonce 43,55 min. Vysoké hodnoty vyplývají ze špatné rozpustnosti kyseliny acetylsalicylové ve vodě, vyšší hodnota s Pruvem není zcela jasná, neboť Pruv je méně hydrofobní než stearan a výlisky mají téměř stejnou pevnost. V případě Advantosu 100 s Vivapurem 102 dochází u této léčivé látky k výraznému poklesu hodnot dob rozpadu, což je nejspíš dáno rozvolňovací schopností mikrokryalické celulosy. V případě kyseliny askorbové jsou doby rozpadu velmi krátké a mezi hodnotami pro Advantosu 100 se stearanem, Pruvem a směsí suchých pojiv s Pruvem není statisticky významný rozdíl. Tyto skutečnosti jsou dány dobrou rozpustností kyseliny askorbové ve vodě a nízkou pevností výlisků, přičemž mezi hodnotami pevnosti výlisků pro jmenované tabletoviny není také statisticky významný rozdíl.

## 7. ZÁVĚR

Závěry práce lze shrnout do následujících bodů:

1. Z porovnání vlivu mazadel na pevnost výlisků z Advantosa 100 vyplývá, že u lisovacích sil 6 a 8 kN není statisticky významný rozdíl v rámci typu použitého mazadla, pouze u lisovací síly 10 kN je nižší hodnota pevnosti u výlisků s Pruvem.
2. U směsi Advantosa 100 a Vivapur 102 v poměru 1:1 byla nižší pevnost výlisků s Pruvem.
3. Nejpevnější tablety byly ze směsi Advantosa 100 a Vivapur 102 v poměru 1:1 bez mazadel. U směsí s mazadly byly pevnější výlisky v případě směsí suchých pojiv než u čisté Advantosa 100.
4. Doba rozpadu výlisků z Advantosa 100 i ze směsi Advantosa 100 s Vivapurem byla delší s Pruvem než se stearanem hořečnatým. V případě směsí suchých pojiv měly nejdelší dobu rozpadu výlisky bez mazadel.
5. Z porovnání vlivu léčivé látky vyplývá vyšší pevnost výlisků s kyselinou acetylsalicylovou. V případě kyseliny acetylsalicylové byly pevnější výlisky s Advantosou 100 a nebyl zde statisticky významný rozdíl v rámci typu použitého mazadla což platí i pro směs suchých pojiv. Výlisky s kyselinou askorbovou měly pevnost mnohem nižší a pro Advantosou 100 platí, že není statisticky významný rozdíl v rámci typu použitého mazadla a pevnost výlisků se stearanem je vyšší než u směsí suchých pojiv. Výlisky ze směsí suchých pojiv byly pevnější v případě Pruvu.
6. Doba rozpadu s léčivou byla extrémně vysoká v případě čisté Advantosa 100 s kyselinou acetylsalicylovou a mazadly. V případě použití směsi Advantosa 100 s Vivapurem 102 došlo k výraznému poklesu hodnot doby rozpadu. V případě kyseliny askorbové byla doba rozpadu velmi krátká a mezi hodnotami pro Advantosou 100 se stearanem, Pruvem a směsí suchých pojiv s Pruvem nebyl statisticky významný rozdíl.

## 8. LITERATURA

1. *Jivraj, M., Martini, L. G., Thomson C. M.*: Pharm. Sci. Technol. Today, Vol.3, No. 2, 2000, s. 58 – 63.
2. *Chalabala, M., et al.*: Technologie léků, 2. vydání, Galén, Praha, 2001, s. 238.
3. Český Lékopis 2005, Grada publishing, a.s., Praha, 2005, 1. díl, s. 868 – 873.
4. *Chalabala, M., et al.*: Technologie léků, 2. vydání, Galén, Praha, 2001, s. 242.
5. *Armstrong, N. A.*: Pharm. Technol. Europ., 9 (8), 1997, s. 24 – 30.
6. *Shangraw, R. F.*: In: Pharmaceutical Dosage Forms, (Lieberman, H. A., Lachman, L., Schwartz, J. B.), Second Edition, Vol. 1, Marcel Dekker, New York a Basel, 1989, s. 195 – 203.
7. *Shangraw, R. F.*: In: Pharmaceutical Dosage Forms, (Lieberman, H.A., Lachman, L., Schwarz, J.B.), Second Edition, Vol. 1, Marcel Dekker, New York a Basel, 1989, s. 203 – 245.
8. *Katdare, A. V., Bavitz J. F.*: Drug Dev. Ind. Pharm., 13, 1987, s. 1047.
9. *Ho, R. et al.*: Drug Dev. Ind. Pharm., 3, 1977, s. 475.
10. *Hess, H.*: Pharm. Tech., 2 (9), 1978, s. 36.
11. *Shangraw R. F. et al.*: Pharm. Tech. Europ., 5(9), 1981, s. 68.
12. *Shangraw R. F. et al.*: Pharm. Tech. Europ., 5(10), 1981, s. 44.

13. *Bolhuis, G. K., Chowhan, Z. T.:* In: Pharmaceutical powder compaction technology, (Alderborn, G., Nyström, Ch.), New York a Basel a Hongkong, Marcel Dekker, 1996, s. 455 – 478.
14. *Kibbe, A. H.:* Handbook of Pharmaceutical Excipients. Third Ed., American Pharmaceutical Association Washington and Pharmaceutical Press London, 2000, s. 276 – 284.
15. *Bolhuis, G. K., Chowhan, Z. T.:* In: Pharmaceutical powder compaction technology, (Alderborn, G., Nyström, Ch.), New York a Basel a Hongkong, Marcel Dekker, 1996, s. 478 – 483.
16. *Kibbe, A. H.:* Handbook of Pharmaceutical Excipients. Third Ed., American Pharmaceutical Association Washington and Pharmaceutical Press London, 2000, s. 544 – 545.
17. *Kibbe, A. H.:* Handbook of Pharmaceutical Excipients. Third Ed., American Pharmaceutical Association Washington and Pharmaceutical Press London, 2000, s. 175 – 177.
18. Advantose™ 100 Maltose Powder for Direct Compression, firemní lit. Spi Pharma group, Septemes Les Vallons, Francie, April 2007, dostupný na <http://www.spipharma.com/ProductsFolder/104Maltose/104Maltose100.html>.
19. *Hartl J., Palát K.:* Farmaceutická chemie IV., Karolinum, Praha, 1991, s. 225 – 226.
20. *Kibbe, A. H.:* Handbook of Pharmaceutical Excipients. Third Ed., American Pharmaceutical Association Washington and Pharmaceutical Press London, 2000, s. 324 – 328.

21. *Kibbe, A. H.*: Handbook of Pharmaceutical Excipients. Third Ed., American Pharmaceutical Association Washington and Pharmaceutical Press London, 2000, s. 515 – 518.
22. *Kibbe, A. H.*: Handbook of Pharmaceutical Excipients. Third Ed., American Pharmaceutical Association Washington and Pharmaceutical Press London, 2000, s. 274 – 275.
23. *Armstrong, N. A.*: Pharm. Technol. 84, 1998, s. 84 – 92.
24. *Mužíková, J.*: Čes. slov. Farm. 52, 5, 2003, s. 241-243.
25. citace Isomalt, dostupný na: <http://en.wikipedia.org/wiki/Isomalt> [cit 2006-09-21].
26. *Kibbe, A. H.*: Handbook of Pharmaceutical Excipients. Third Ed., American Pharmaceutical Association Washington and Pharmaceutical Press London, 2000, s. 322 – 323.
27. *Chalabala, M., et al.*: Technologie léků, 2. vydání, Galén, Praha, 2001, s. 145 – 149.
28. *Bolhuis, G. K., Chowhan, Z. T.*: In: Pharmaceutical powder compaction technology, (Alderborn, G., Nyström, Ch.), New York a Basel a Hongkong, Marcel Dekker, 1996, s. 447 – 459.
29. *Kottke, M. K., Rudnic, E. M.*: Modern Pharmaceutics, (Banker, G. D., Rhodes, Ch. T.), Fourth Ed., Vol. 121, New York a Basel, Marcel Dekker, 2002, s. 302 – 304.



30. *Kibbe, A. H.:* Handbook of Pharmaceutical Excipients. Third Ed., American Pharmaceutical Association Washington and Pharmaceutical Press London, 2000, s. 305 – 308.
31. *Kibbe, A. H.:* Handbook of Pharmaceutical Excipients. Third Ed., American Pharmaceutical Association Washington and Pharmaceutical Press London, 2000, s. 505 – 507.
32. *Bolhuis, G. K., Hölzer, A. W.:* In: Pharmaceutical powder compaction technology (Alderborn, G., Nyström, Ch., (New York a Basel a Hongkong, Marcel Dekker, 1996, s. 517-560.
33. *Lerk, C. F., Bolhuis G. K.:* Pharm. Acta Helv., 52, 1977, s. 39.
34. *Shotton, E., Lewis, C. J.:* Pharm. Pharmacol., 16 (Suppl.), 1964, 111T.
35. *Strickland, W. A., Nelson, E., Busse L. W., Higuchi, T.:* J. Am. Pharm. Assoc. Sci Ed. 45, 1956, s. 51.
36. *Lerk, C. F., Bolhuis G. K., Smedema, S. S.:* Pharm. Acta Helv., 52, 1977, s. 33.
37. *Johansson, M. E.:* Acta Pharm. Suec., 22, 1985, s. 343.
38. *Boss, C. E., Bolhuis, G. K, van Doorne, H., Lerk, C. F.:* Pharm. Weekbl. Sci. Ed. 9, 1987, s. 274.
39. *Hölzer A. W., Sjögren, J.:* Drug Dev. Ind. Pharm., 3, 1977, s.23.
40. *Fell, J. T., Newton, J. M.:* J. Pharm. Sci., 59, /5/, 1970, s. 688-691.
41. Český Lékopis 2002, Grada publishing, a.s., Praha, 2005, 1. díl, s. 399-402.

42. *Belousov, V. A.*: Chim farm. ž., 10/3/, 1976, s. 105-111.

## 9. SOUHRN

V práci je studována pevnost a doba rozpadu přímo lisovaných tablet připravených ze sprayově sušené maltosy - Advantose<sup>TM</sup> 100 a její směsi s mikrokrytalickou celulosou Vivapurem 102 v poměru 1:1 v závislosti na lisovací síle (6,8,10 kN), přídavku mazadel (stearan hořečnatý, Pruv) a modelových účinných látek (kyselina acetylsalicylová, kyselina askorbová). Použitá koncentrace mazadel byla 1 % a modelových účinných látek 50 %.

Pevnost tablet a doba rozpadu rostly s lisovací silou. V případě lisovacích sil 6 a 8 kN nebyl u čisté Advantose statisticky významný rozdíl v hodnotách pevnosti v rámci typu použitého mazadla a pouze zde byl zaznamenán pokles doby rozpadu při vzrůstu lisovací síly. Pevnost výlisků ze směsi Advantosa 100 a Vivapur 102 v poměru 1:1 byla nižší v případě Pruvu. Nejpevnější tablety poskytla směs Advantose 100 s Vivapurem 102 v poměru 1:1 bez mazadel. U směsi s mazadly byly pevnější výlisky v případě směsi suchých pojiv než u čisté Advantose 100. Doba rozpadu z čisté Advantose 100 i ze směsi suchých pojiv byla delší s přídavkem Pruvu. V případě přítomnosti modelových účinných látek byla vyšší pevnost i delší doba rozpadu u výlisků s kyselinou acetylsalicylovou, přičemž pevnost byla vyšší s čistou Advantosou 100 a nebyl zde statisticky významný rozdíl v rámci typu použitého mazadla, doba rozpadu byla delší s Pruvem.

### SUMMARY

In the work is studied mechanical strength and disintegration time of tablets prepared by direct compression of the spray dried maltose product – Advantose<sup>TM</sup> 100 and its mixture with Vivapur 102 in the ratio of 1:1 according to the compression force (6, 8, 10 kN), addition of lubricants (magnesium stearate, Pruv) and addition of model active substances (acetylsalicylic acid and ascorbic acid). Used concentration of lubricants was 1 %, of model active substance 50 %.

Tablet strength and disintegration time grew along with compression force. In case of compression forces of 6 and 8 kN in pure Advantose 100 there was no statistically significant difference in values of strength in terms of type of used lubricant and only in this case was recorded the fall of disintegration time with the

growth of compression force. Compacts strength from the mixture of Advantose 100 and Vivapur 102 in the ratio of 1 : 1 was lower in case of Pruv. The strongest tablets were provided by the mixture of Advantose 100 and Vivapur 102 in the ratio of 1 : 1 without any lubricants. In the event of mixtures with lubricants the compacts were stronger in case of mixture of dry binder than in case of pure Advantose 100. Disintegration time of compacts from pure Advantose 100 and from mixture of dry binders was longer when Pruv was added. In case of presence of model active substances the higher strength and longer disintegration time was found out in the compacts with acetylsalicylic acid whereas the strength was higher in case of pure Advantose 100 and there was no statistically significant difference within the type of used lubricant, and disintegration time was longer when Pruv was added.