UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE

SUCHÁ POJIVA V PŘÍMO LISOVANÝCH TABLETÁCH

Habilitační práce

(soubor publikovaných vědeckých prací doplněných komentářem)

PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.

2019

Ráda bych poděkovala všem kolegům, se kterými jsem spolupracovala při vědecké práci, především Doc Ing. Komersové, Ph.D. a Ing. Lochařovi, Ph.D. z Univerzity Pardubice. Dále chci poděkovat za technickou pomoc paní laborantce Lence Svobodové.

Za finanční podporu děkuji grantovým projektům Výzkumný záměr MSM 0021620822, Prvouk 40 a Progres Q42.

červen 2019 PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.

Obsah

1. Úvod …… 6
   1.1. Technologie přímého lisování tablet …… 6
      1.1.1. Výhody a nevýhody přímého lisování …… 6
   1.2. Suchá pojiva ……... 7
      1.2.1. Požadavky na suchá pojiva …….. 8
      1.2.2. Metody modifikace pomocných látek pro přímé lisování ……...… 9
      1.2.3. Klasifikace suchých pojiv …… 10
      1.2.4. Rozpustná suchá pojiva …… 11
         1.2.4.1. Dextrosa a fruktosa …….. 11
         1.2.4.2. Sacharosa a maltosa …… 12
         1.2.4.3. Laktosa a její deriváty …….. 12
         1.2.4.4. Cukerné alkoholy …… 15
      1.2.5. Nerozpustná suchá pojiva …… 17
         1.2.5.1. Škroby …….. 18
         1.2.5.2. Mikrokrystalická a prášková celulosa …… 20
         1.2.5.3. Anorganické soli …… 22
   1.3. „Coprocessing“ jako metoda vývoje nových pomocných látek …… 23
      1.3.1. Směsná suchá pojiva …… 25
         1.3.1.1. Příklady směsných suchých pojiv …… 25
2. Komentář k vybraným publikacím ……..…. 34
   2.1. Studium lisovatelnosti a vlastností tablet se suchými pojivy ……. 34
      2.1.1. Suchá pojiva v tabletách s neřízeným uvolňováním …… 34
      2.1.2. Suchá pojiva v tabletách s řízeným uvolňováním …… 39
   2.2. Studium lisovatelnosti a vlastností tablet se směsnými suchými pojivy .. 42
      2.2.1. Směsná suchá pojiva v tabletách s neřízeným uvolňováním ……42
      2.2.2. Směsná suchá pojiva v tabletách s řízeným uvolňováním ……... 48
      2.2.3. Směsná suchá pojiva v tabletách dispergovatelných v ústech ……. 54
3. Souhrn, závěry a možné směry dalšího výzkumu ……. 57
4. Podíl předkladatele na vybraných komentovaných publikacích …….. 59
5. Seznam dalších publikovaných vědeckých prací……..62
6. Literatura …… 65

7. Seznam komentovaných publikací …….....84

Práce 1. MUŽÍKOVÁ J., NEPRAŠOVÁ M., FASCHINGBAUER H. Aglomerovaný monohydrát α-laktosy a bezvodá β-laktosa v přímém lisování tablet. Chem. Listy 2012, 106 (1), 36-40……..84

Práce 2. MUŽÍKOVÁ J., ŠINÁGLOVÁ P. Comparison of properties of tablets and energy profile of compaction of two spray-dried lactoses. Acta Pol. Pharm. 2013, 70, 1, 129-135…… …..84

Práce 3. MUŽÍKOVÁ J., VYHLÍDALOVÁ B., PEKÁREK T. A study of micronized poloxamers as lubricants in direct compression of tablets. Acta Pol. Pharm. – Drug Res. 2013, 70(6), 1087-1096……..84

Práce 4. MUŽÍKOVÁ J., MUCHOVÁ S. KOMERSOVÁ A., LOCHAŘ V. Compressibility of tableting materials and properties of tablets with glycerylbehenate. Acta Pharm. 2015, 65 (1), 91-98…… 84

Práce 5. MUŽÍKOVÁ J., HOLUBOVÁ K., KOMERSOVÁ A., LOCHAŘ V. Study of dual matrix tablets containing hypromellose of different viscisity degree and glyceryl dibehenate. Acta Pol. Pharm. 2016, 73(2), 461-468…….84

Práce 6. MUŽÍKOVÁ J., NOVÁKOVÁ P. A study of the properties of compacts from silicified microcrystalline celluloses. Drug Dev. Ind. Pharm. 2007, 33(7), 775-781……...84

Práce 7. MUŽÍKOVÁ J., LOUŽENSKÁ M., PEKÁREK T. A study of compression process and properties of tablets with microcrystalline cellulose and colloidal silicon dioxide. Acta Pol. Pharm. 2016, 73(5), 1259- 1265…… 84

Práce 8. MUŽÍKOVÁ J., EIMEROVÁ I.: A study of the compaction process and the properties of tablets made of a new co-processed starch excipient. Drug Dev. Ind. Pharm. 2011, 37(5), 576-582……..84

Práce 9. MUŽÍKOVÁ J., SRBOVÁ A., SVAČINOVÁ P. A study of a novel coprocessed dry binder composed of α-lactose monohydrate, microcrystalline cellulose and corn starch. Pharm. Dev. Tech. 2017, 22 (8), 964 – 971……..84

Práce 10. MUŽÍKOVÁ J., HÁVOVÁ Š., ONDREJČEK P., KOMERSOVÁ A., LOCHAŘ V. A study of tablets with a co-processed dry binder containing hypromellose and α-lactose monohydrate. J. Drug Del. Sci. Tech. 2014, 24(1), 100-104…….84

Práce 11. MUŽÍKOVÁ J., KOMERSOVÁ A., LOCHAŘ V., VILDOVÁ L, VOŠOUSTOVÁ B., BARTOŠ M.: Comparative evaluation of the use of dry binders in a physical mixture or as a coprocessed dry binder in matrix tablets with extended drug release. Acta Pharm. 2018, 68(3), 295-311……..85

Práce 12. MUŽÍKOVÁ J., KUBÍČKOVÁ A. A Study of Compressibility of Directly Compressible Tableting Materials Containing Tramadol Hydrochloride. Acta Pharm. 2016, 66 (3), 433-441……85

Práce 13. KOMERSOVÁ A., LOCHAŘ V., MYSLÍKOVÁ K., MUŽÍKOVÁ J. BARTOŠ M. Formulation and dissolution kinetics study of hydrophilic matrix tablets with tramadol hydrochloride and different co-processed dry binders, Eur. J. Pharm. Sci. 2016, 95 (December), 36-45…….85

Práce 14. MUŽÍKOVÁ J., NOVOTNÁ A., BARTOŠ M. A study of the combination of microcrystalline cellulose and mannitol in a co-processed dry binder and in a physical mixture for the use in orally disintegrating tablets. Acta Pol. Pharm. 2019, 76(2), 355-365……85

1. Úvod

1.1. Technologie přímého lisování

Přímé lisování je metoda výroby tablet bez nutnosti předchozí granulace. Tato metoda se začala rozvíjet na začátku 60. let 20. století, kdy byla uvedena na trh první dvě suchá pojiva, tedy pomocné látky speciálně vyvinuté pro přímé lisování, a to sprejově sušená laktosa (1962) a mikrokrystalická celulosa Avicel® (1964). Díky těmto látkám se zcela změnil pohled na výrobu tablet, neboť se pro ni otevřela nová jednodušší a ekonomičtější cesta. Termín přímé lisování byl do té doby používán pouze pro lisování tablet z některých samotných krystalických sloučenin, jako byly např. chlorid sodný, bromid draselný. Hlavní požadavky na tabletoviny pro jejich lisování, tedy dobrou sypnost a lisovatelnost, řešil vždy proces granulace předcházející tabletování. Nově tuto funkci začaly plnit postupně vyvíjené pomocné látky pro přímé lisování tzv. suchá pojiva [1-4].

1.1.1. Výhody a nevýhody přímého lisování

Technologie přímého lisování je metodou první volby tabletování, neboť je velmi jednoduchá. V podstatě se celý proces skládá ze dvou základních kroků a těmi jsou mísení léčivých látek s pomocnými látkami a lisování vzniklé tabletoviny. V procesu vlhké granulace probíhají navíc následující kroky: vlhčení práškovitých látek vhodným vlhčivem, vlastní granulace, sušení granulátu a prosévání. V případě suché granulace to jsou procesy briketování, mletí a sítování. Ve srovnání s tabletováním, kterému předchází granulace, vyžaduje tedy výroba tablet přímým lisováním podstatně menší počet výrobních kroků, nižší počet výrobních zařízení, nižší spotřebu energie, menší nároky na prostory, méně času a práce. Toto vše vede ke snížení celkových nákladů na výrobu tablet. Jedná se o suchý proces, tabletovina není vystavena vlhkosti ani zvýšené teplotě. Snižuje se tak riziko poškození léčivých látek, které jsou na teplo a vlhkost citlivé. U tabletovin s těmito látkami je přímé lisování tedy nejvhodnější metodou. Další výhodou přímého lisování je rozpad tablet na primární částice, což přináší rychlejší uvolnění léčiva a tudíž i jeho rychlejší dostupnost. U přímo lisovaných tablet jsou také méně pravděpodobné změny v disolučních profilech léčiv na rozdíl od tablet

vyrobených z granulátu. Celkově je také třeba menší množství pomocných látek, neboť odpadá použití vlhčiv a pojiv, která jsou potřebná u vlhké granulace.

Jednoduchost přímého lisování je ale pouze zdánlivá, protože tento proces má svá omezení, která v některých případech brání jeho běžnému a širšímu využití. Tablety s vysokým obsahem léčivé látky, která má malou sypnou hustotu, špatnou sypnost a lisovatelnost, nemohou být vyráběny procesem přímého lisování. Důvodem je omezený diluční potenciál suchých pojiv a taktéž velikost a hmotnost tablety. Přímé lisování vyžaduje nižší rychlost tabletování a jedná se o prašnější proces. Mikronizace léčiva zvyšuje jeho biologickou dostupnost, ale také zvyšuje mezičásticové tření a snižuje tak sypnost a lisovatelnost. Z toho důvodu nelze mikronizované léčivo v přímo lisovatelné tabletovině použít. Výběr mazadla je v přímém lisování komplikovanější než v případě tabletování granulátu, neboť mazadlo může mít v kombinaci s některými suchými pojivy na tablety silně změkčující efekt. Dalším problémem může být riziko segregace po smísení léčivých a pomocných látek během manipulace, což se může následně projevit obsahovou nestejnoměrností léčiva v tabletách. Tento problém nenastává u granulátu, kde jsou částice slepeny dohromady a kde je rozmístění složek téměř totožné. V přímo lisovatelné tabletovině lze segregaci snížit úpravou velikosti částic a hustoty léčivých a pomocných látek tak, aby bylo dosaženo co největší stejnorodosti. Z uvedeného vyplývá, že proces přímého lisování vyžaduje přesnější definování a větší kontrolu fyzikálních a fyzikálně chemických vlastností léčivých a pomocných látek než proces tabletování probíhající přes mezikrok granulace. Základními pomocnými látkami pro přímé lisování jsou suchá pojiva, jejichž správný výběr je pro proces přímého lisování zcela zásadní. Nevýhodou je vysoká cena těchto látek z důvodu jejich nutné úpravy speciálními technologiemi. Tento cenový handicap je ale vyvážen úsporami, jež vznikají eliminací granulačního kroku, který by jinak předcházel vlastnímu tabletování [1-10].

1.2. Suchá pojiva

Suchá pojiva jsou základní pomocné látky pro přímé lisování tablet. V přímo lisovatelné tabletovině plní funkci plniva a pojiva zároveň. Z toho důvodu se v odborné literatuře anglicky často nazývají „fillers-binders“, tedy plniva-pojiva. Lze se setkat také s označením přímo lisovatelná plniva. Rozhodně je nelze uvádět pouze pod

samostatným označením plnivo nebo pojivo, neboť tyto pomocné látky s takto oddělenou funkcí se používají v granulačním procesu. Jak již bylo uvedeno, výběr vhodného suchého pojiva pro určitou přímo lisovatelnou tabletovinu je zcela zásadní, neboť tato pomocná látka je v tabletách zpravidla v nadbytku a tudíž velmi výrazně ovlivňuje svým charakterem nejen lisovatelnost, ale i výsledné vlastnosti tablet.

1.2.1. Požadavky na suchá pojiva

Nároky na suchá pojiva jsou vysoké a tyto pomocné látky musí splňovat jednak požadavky týkající se pomocných látek obecně, ale také požadavky týkající se jejich konkrétní funkce v procesu tabletování. Mezi obecné požadavky patří dobrá stabilita, fyziologická inertnost a kompatibilita s léčivými a ostatními pomocnými látkami. Velmi důležitými vlastnostmi týkajícími se přímo procesu tabletování jsou dobrá sypnost, která zajistí hmotnostní a obsahovou stejnoměrnost tablet a co nejlepší lisovatelnost pro získání dostatečně pevných výlisků, pokud možno co nejnižší lisovací silou. Suché pojivo by mělo mít dobré mísící vlastnosti, tedy srovnatelné parametry částic s léčivou látkou, aby se zabránilo segregaci a byla zajištěna obsahová stejnoměrnost léčiva v tabletách. V důsledku nedokonalého mísícího procesu, nepravidelného toku prášku a tím i nerovnoměrného plnění matrice může dojít k poddávkování nebo předávkování léčiva v tabletách. Důležitým parametrem suchých pojiv je jejich diluční kapacita neboli diluční potenciál, který je definován jako množství léčivé látky, které může být spolu se suchým pojivem uspokojivě slisováno tak, aby vznikly kvalitní tablety s minimální hmotností. Vlastnosti suchého pojiva by neměly negativně ovlivňovat rozpad tablet, uvolňování léčiva a tím i biologickou dostupnost léčivé látky v organismu [2 – 5].

Důležitým kritériem je i nízká citlivost na přídavek mazadel. Citlivost na mazadla se projevuje výrazně u suchých pojiv s mechanismem lisování plastickou deformací (např. škroby, mikrokrystalická celulosa), kdy dochází k výraznému měknutí tablet vlivem přídavku mazadla. Mazadlo během mísení vytvoří na částicích suchého pojiva film, který sníží pevnost vazeb mezi částicemi suchého pojiva. Čím je film dokonalejší, tím je pokles pevnosti tablet větší. Z tohoto důvodu se mazadlo přidává do tabletoviny až na konec a na co nejkratší mísící dobu. Citlivost na mazadla nevykazují pouze suchá pojiva s mechanismem lisování fragmentací částic, neboť v tomto případě vznikají drcením nové mezipovrchy, které nejsou obaleny filmem mazadla a tudíž nedochází ke

snížení pevnosti vazeb suchého pojiva. Příkladem jsou vápenaté fosforečnany. Citlivost na mazadla lze tedy snížit volbou suchého pojiva nebo směsi suchých pojiv, typem použitého mazadla a jeho koncentrace anebo použitím pomocné látky, která kompetitivně inhibuje vazebná místa pro mazadlo. Příkladem je přídavek koloidního oxidu křemičitého [11,12,13].

Suchá pojiva by měla být bez barvy, bez chuti a snadno dostupná za přijatelnou cenu. Jednotnost je požadována v rámci jednotlivých šarží, které by měly mít konstantní kvalitu [2 – 5].

1.2.2. Metody modifikace pomocných látek pro přímé lisování

Z výše uvedeného je patrné, že jsou kladeny velmi vysoké nároky na funkčnost suchých pojiv, neboť na té záleží úspěšnost celého procesu tabletování. Ke splnění náročných požadavků kladených na suchá pojiva, především z hlediska optimální sypnosti a lisovatelnosti, je třeba zpravidla modifikovat fyzikálně-mechanické vlastnosti pomocných látek.

Mezi základní metody modifikace patří [5, 14]:

a. Mletí a/nebo prosévání
   Většina přímo lisovatelných pomocných látek se získává krystalizací. Vznikají tak částice různého tvaru a velikosti, které lze sjednotit do jednotlivých frakcí sítováním, jemuž může předcházet také proces mletí. Sítováním se získají frakce s vhodnými tokovými vlastnostmi.
b. Granulace a aglomerace
   Granulací nebo aglomerací lze získat z prášků s malými částicemi a tedy špatným tokem částice větší s lepší sypností a menší citlivostí na mazadla.
c. Speciální krystalizace
   Jedná se o řízenou krystalizaci, která zajistí co nejsymetričtější krystalickou mřížku. Čím více jsou krystaly symetričtější, tím lépe podléhají deformacím v průběhu lisování. Největší symetrii vykazuje kubická krystalická soustava.
d. Sprejové sušení
   Produktem sprejového sušení jsou sférické porézní částice s úzkou distribucí velikosti a dobrými tokovými vlastnostmi. Porézní částice mají nedokonalou

krystalickou strukturu s obsahem amorfní složky, která zlepšuje lisovatelnost [15, 16, 17].

e. Předbobtnání

   Tato metoda se využívá u škrobů pro získání lisovatelného škrobu. Jedná se o částečnou hydrolýzu kukuřičného škrobu [18].

f. Dehydratace

   Termální nebo chemickou dehydratací metanolem lze zlepšit vazebné vlastnosti výchozích pomocných látek, což vede ke zvýšení pevnosti tablet.

Jednotlivá suchá pojiva mohou mít jak pozitivní, tak negativní vlastnosti, jejich volba závisí i na typu léčivé látky. Možností pro zvýšení jejich funkčnosti jsou jednak uvedené fyzikální úpravy, ale také využití jejich kombinací v dané tabletovině, neboť s jedním suchým pojivem nedosáhneme často ideálních výsledků. Kombinovat je lze buď jednoduchým smísením anebo tzv. „co-processingem“ neboli spoluzpracováním (viz kapitola 1.3.) [8].

1.2.3. Klasifikace suchých pojiv

Suchá pojiva lze klasifikovat různými způsoby, např. podle jejich chemické struktury, fyzikálně mechanických vlastností, rozpustností nebo aplikací hotových tablet. Jednou z možností je klasifikace na základě budoucí aplikace tablet. Jedná se potom o skupiny suchých pojiv pro dispergovatelné tablety, perorální tablety, pastilky, žvýkací tablety a tablety s řízeným uvolňováním. Další možností je klasifikace suchých pojiv podle jejich chemické struktury. Nevýhodou tohoto přístupu je skutečnost, že chemicky podobné látky mohou mít zcela odlišné tabletovací vlastnosti [2, 4, 6, 8].

Fyzikálně mechanická klasifikace suchých pojiv je založena na rozdílném chování částic během lisování. Z tohoto hlediska se dělí suchá pojiva na materiály křehké s vysokou fragmentací, ke které dochází již při nízkých lisovacích tlacích, dále materiály s nízkou fragmentací, která probíhá až po ukončení fáze přeskupování částic a v neposlední řadě materiály plastické, které se během lisování deformují. Plastické materiály mají vyšší citlivost na mazadla, která v tomto případě snižují pevnost tablet. Tato klasifikace je tedy výhodná také v tom, že dělí suchá pojiva i z hlediska citlivosti na přídavek mazadla [19].

Důležitým parametrem suchých pojiv je také jejich rozpustnost ve vodě, na jejímž základě je lze dělit na rozpustná a nerozpustná suchá pojiva.

1.2.4. Rozpustná suchá pojiva

Mezi rozpustná suchá pojiva patří monosacharidy dextrosa a fruktosa, disacharidy sacharosa, maltosa, laktosa a cukerné alkoholy [2-9].

1.2.4.1. Dextrosa a fruktosa

Dextrosa je D-glukosa. Jedná se o monosacharid. K přímému lisování samotná dextrosa není vhodná, používá se její produkt dextrát, který se získává sprejovým sušením. Dextrát obsahuje 90% dextrosy, 5% maltosy a zbytek tvoří glukosové oligomery. Je dostupný ve formě monohydrátu a v bezvodé formě; lisovatelnost a sypnost obou forem je výborná. Dextrosa je volně rozpustná ve vodě a také vysoce hygroskopická, proto je její použití v atmosféře s vysokou vlhkostí problematické. Pro svou sladkou chuť se používá především k výrobě žvýkacích tablet. Nejznámější je pod firemním názvem Emdex® [2-9, 20-22].

Fruktosa neboli ovocný cukr patří mezi monosacharidy. Přirozeně se vyskytuje především v ovoci. Komerčně se vyrábí krystalizací z fruktosového sirupu, který se získává z hydrolyzovaného a izomerovaného obilného škrobu nebo třtinového a řepného cukru. Má velmi sladkou chuť, takže se používá jako sladidlo. Fruktosa je výrazně hygroskopická při relativní vlhkosti nad 60 % [23].

Fruktosa není přímo lisovatelná, ale lze ji pro lisování kombinovat se sorbitolem v poměru 3:1 anebo přegranulovat s povidonem, čímž získáme směs s přijatelnými vlastnostmi pro přímé lisování. Firemní produkt přímo lisovatelné fruktosy je Advantosa® FS 95, která je vyrobená společným sušením fruktosy s malým množstvím škrobu a je vhodná pro farmaceutické, výživové a vitaminové tablety. Tato látka má mnohem lepší sypnost a nižší hygroskopičnost. Vzniklé tablety mají dobrou pevnost při zachování optimální rozpadavosti [24, 25]. Pevnost tablet lze navýšit přídavkem mikrokrystalické celulosy [26].

1.2.4.2. Sacharosa a maltosa

Sacharosa je neredukující disacharid, složený z jedné jednotky fruktosy a jedné jednotky glukosy. Čistá sacharosa se z důvodu špatné lisovatelnosti nepoužívá, ale modifikuje se různými způsoby [27]. Vznikají tak modifikované cukry, jejichž vlastnosti jsou vhodnější pro přímé lisování. Jedná se o tzv. DI-PAC® , který se připravuje kokrystalizací sacharosy a 3 % modifikovaných dextrinů. Tablety z této látky mají při vyšší relativní vlhkosti tendenci tvrdnout. Dalším produktem je NU-TAB® jenž je připravován suchou granulací a obsahuje kromě sacharosy 4 % invertního cukru a 0,1 - 0,2 % kukuřičného škrobu a stearanu hořečnatého. Tablety s obsahem těchto látek jsou citlivé na vlhkost, nerozpadají se, ale rozpouštějí, proto se primárně používají ve žvýkacích tabletách [2 – 9, 28].

Maltosa je redukující disacharid, jedná se o tzv. sladový cukr. Je tvořena dvěma molekulami glukosy. Maltosa existuje ve dvou formách, a to jako α-maltosa (ze dvou α-D-glukos) a β-maltosa (α-D-glukosa + β-D-glukosa). Tvoří složku sladového koncentrátu, jenž se připravuje z naklíčeného obilí, kdy během klíčení dochází k částečné hydrolýze zásobního škrobu endospermu a uvolňuje se maltosa a dextriny [29].

Vyskytuje se v bezvodé formě a ve formě monohydrátu. Má sladivost asi 30 % sladivosti sacharosy. Krystalická maltosa je komerčně nazývána Advantosa® 100. Získává se procesem sprejového sušení a je vhodná pro přímé lisování. Není hygroskopická a je velmi dobře lisovatelná [30]. Používá se k vylepšení sypnosti a lisovatelnosti materiálů s nízkou hustotou. Kromě toho zvyšuje rozpadavost tablet z jiných pomocných látek, jako je např. mannitol, laktosa a celulosa. Je vhodná pro žvýkací tablety [31]. Pevnost tablet lze zvýšit přídavkem mikrokrystalické celulosy [32].

1.2.4.3. Laktosa a její deriváty

Laktosa v podobě sprejově sušeného produktu zahájila éru přímého lisování na začátku 60. let 20. století. Dosud je ve výrobě tablet využívána ve vysokém měřítku, na čemž má podíl také její dostupnost a relativně nízká cena. Chemicky je laktosa disacharid skládající se z jedné molekuly glukosy a jedné molekuly galaktosy. Nejčastěji se získává

ze syrovátky kravského mléka. Surový produkt určený pro farmaceutické účely je dále čištěn rekrystalizací. Metoda získávání laktosy z mléka byla patentována již v roce 1937. Na základě podmínek krystalizace se laktosa vyskytuje ve dvou izomerních formách α a β a může být krystalická nebo amorfní. Krystalická α-laktosa existuje v podobě monohydrátu a anhydrátu, krystalická β-laktosa pouze jako anhydrát. Čistá amorfní laktosa není komerčně dostupná, bývá zastoupena v modifikovaných formách laktosy v různém množství [2, 3, 8, 33].

Monohydrát α-laktosy vykazuje špatné pojivové vlastnosti, bezvodá laktosa, hlavně β-laktosa, má vynikající lisovatelnost, ale špatnou sypnost [34]. Tablety z monohydrátu α-laktosy a krystalické β-laktosy se rozpadají velmi rychle, tablety z anhydrátu α-laktosy se nerozpadají, ale rozpouštějí během dezintegračního procesu [35].

Krystalická laktosa je prioritně lisována fragmentací a amorfní laktosa plastickou deformací, která zajišťuje vyšší pevnost tablet. Hrubá (> 150 μm) krystalická α-laktosa monohydrát má dobré sypné vlastnosti, ale je hůře lisovatelná. Zmenšením velikosti částic se zlepšuje lisovatelnost a pevnost tablet, ale zhoršuje se sypnost. Pro přímé lisování se tato forma laktosy upravuje sprejovým sušením, fluidní granulací, aglomerací nebo válcovým sušením. Bezvodá forma je zhruba třikrát lépe lisovatelná než monohydrát [1-3].

Sprejově sušená laktosa

Je připravována sprejovým sušením suspenze monohydrátu α-laktosy v nasyceném vodném roztoku. Konečný produkt je tvořen sférickými částicemi s obsahem 80-85 % krystalů monohydrátu α-laktosy a 15-20 % amorfní laktosy, která obsahuje obvykle 9 – 12 % ß-laktosy. Obsah amorfního podílu laktosy v materiálu má vliv na pevnost tablet a jejich rozpustnost. Sprejově sušená laktosa vykazuje výbornou sypnost, její lisovatelnost a diluční potenciál jsou horší. Amorfní část laktosy je odpovědná za lepší pojivové vlastnosti díky její plastické deformaci [36]. Její přítomnost ovlivňuje negativně dobu rozpadu v závislosti na lisovacím tlaku. Tablety s obsahem amorfní laktosy lisované nízkým tlakem, se rozpadají před vytvořením gelové vrstvy nebo sraženiny z amorfních částic, která může zablokovat póry a snížit celkovou rozpustnost. Proces rozpadu se pak mění na pomalé rozpouštění [2, 3, 5, 8, 37].

Laktosa připravená sprejovým sušením vykazuje při lisování nižší tření než čerstvě prosetá laktosa, což lze vysvětlit téměř kulovitým tvarem částic, které vykazují malou plochu pro kontakt s okolním povrchem. Právě to způsobuje nízký třecí odpor. [34].

Částice sprejově sušené laktosy o velikosti nad 45 μm se lisují fragmentací, menší částice se lisují plasticky stejně jako amorfní podíl v produktu. Možností, jak vylepšit lisovací vlastnosti sprejově sušné laktosy, je její spojení s jiným suchým pojivem, např. s mikrokrystalickou celulosou, která zlepšuje lisovatelnost. Pevnost tablet z těchto dvou složek potom záleží na podílu mikrokrystalické celulosy ve směsi [37,38].

Známé firemní produkty sprejové sušené laktosy jsou např. Flowlac® [39] a SuperTab®SD [40].

Granulovaná (aglomerovaná) laktosa

Granulovaná laktosa se připravuje granulací monohydrátu α-laktosy vodou nebo roztokem laktosy ve fluidním granulátoru (např. SuperTab® 30GR). Částice mají nepravidelný tvar, což se projeví horší sypností. Granulovaná laktosa obsahuje i β-laktosu, ale žádnou amorfní laktosu. Druhou metodou přípravy je aglomerace bez použití pojiva (Tablettose®) dle patentu firmy Meggle Pharma [2, 3, 5, 6, 40, 41].

β- laktosa zlepšuje lisovatelnost, její obsah je dán množstvím použitého roztoku při granulaci a nesmí překročit 21 %, aby laktosa odpovídala lékopisnému požadavku z hlediska obsahu vody. SuperTab® 30GR např. obsahuje 12 % β- laktosy, jenž je umístěná na povrchu částic, tím snáze dochází k fragmentaci a vzniká větší prostor pro vazby [2, 5, 39]. Pevnost tablet z aglomerované laktosy lze opět zvýšit přídavkem mikrokrystalické celulosy, která zkrátí dobu rozpadu [42].

Anhydrát laktosy

Jako anhydrát laktosy bývá primárně označován anhydrát β- laktosy, který je tvořen shluky velmi jemných krystalů a získává se válcovým sušením při teplotě nad 93,5 °C. Obsah β-anhydrátu ve finálním produktu je 75 – 85 %, zbytek tvoří anhydrát α-laktosy, který negativně prodlužuje dobu rozpadu tablet získaných vyšší lisovací silou v důsledku jeho precipitace v kombinaci s malými póry v tabletách [5, 35, 40, 43]. Válcově sušená laktosa má nepravidelný tvar částic, což zhoršuje sypnost. Snáze podléhá fragmentaci během lisování, čímž vzniká větší specifický povrch pro vazby a zlepšuje se tak lisovatelnost a pevnost tablet. Vykazuje také velmi nízkou citlivost na

mazadla. Obsah vlhkosti je 0,5 %. Malý obsah vlhkosti je výhodou pro léčiva citlivá na vlhkost [5]. Při relativní vlhkosti 80 % se zvyšuje obsah vlhkosti anhydrátu na 1,66 %, což vede ke snížení pevnosti tablet [44]. Firemní produkty jsou např. Lactopres® Anhydrous, SuperTab® AN [40].

1.2.4.4. Cukerné alkoholy

Cukerné alkoholy neboli polyoly jsou alkoholy mono a disacharidů. Jsou dostupné v přírodních zdrojích anebo jsou získávány hydrogenací matečných sacharidů. Pro jejich výhodné vlastnosti roste i jejich využití v tabletách. Těmito vlastnostmi jsou sladká chuť, nízký obsah kalorií a nekariogennost. Většinu z nich lze užívat diabetiky, neboť nezvyšují hladinu glukosy, inzulinu a kyseliny mléčné na rozdíl od použití běžných cukrů. Po fyzikální modifikaci se polyoly využívají jako suchá pojiva v přímém lisování. Kromě běžných tablet se často používají pro výrobu tablet žvýkacích a orodispergovatelných [2-6]. Mezi základní v tabletách používané cukerné alkoholy patří mannitol, sorbitol, xylitol, laktitol, isomalt.

Mannitol

Mannitol je polyol odvozený od mannosy. Má sladkou chuť podobnou glukose a díky negativnímu teplu rozpouštění vytváří chladivý pocit v ústech. Není hygroskopický, takže ho lze použít v kombinaci s látkami citlivými na vlhkost. Často se používá v tabletách žvýkacích a tabletách, které se dispergují v ústech [45, 46]. Vyskytuje se ve čtyřech polymorfních formách, z nichž nejlepší lisovatelnost vykazuje α forma. Ta se pro přímé lisování upravuje vlhkou granulací, která zlepší sypné a pojivové vlastnosti. U granulované formy probíhá lisování fragmentací i plastickou deformací a tablety jsou pevnější [5, 47, 48]. Firemní produkt granulovaného mannitolu je např. Mannogem® 2080 [49]. Existuje také sprejově sušený mannitol (Mannogem® EZ, Pearlitol® SD), který má vysokou porozitu a menší velikost částic [49, 50].

Sorbitol

Jedná se o izomer mannitolu, který je z polyolů nejvíce používaný ve výrobě tablet. Je snadno rozpustný ve vodě, v ústech vytváří chladivý efekt a proto se používá především pro výrobu žvýkacích a sublinguálních tablet. Jeho sladivost je 50 – 60 % sladivosti sacharosy. Existuje ve čtyřech krystalických formách a jedné formě amorfní bezvodé.

Nejvhodnější forma pro lisování je forma γ [2-5, 8, 51]. Lisovatelnost přímo lisovatelného sorbitolu závisí na procesu jeho modifikace, kterým je buď sprejové sušení (např. Sobitab™SD) anebo krystalizace z taveniny (např. Neosorb®). Sprejově sušený sorbitol oproti sorbitolu získanému krystalizací taveniny poskytuje pevnější tablety, vykazuje menší distribuci velikosti částic, nižší křehkost, nižší sypnou hustotu. Oba typy sorbitolu vykazují při vysokých lisovacích tlacích plastickou deformaci [52-56].

Nevýhodou sorbitolu je jeho vysoká hygroskopičnost, která vyžaduje určité podmínky tabletování (vlhkost pod 60 % při 25 °C), skladování (vzduchotěsný obal a suché místo) a omezuje jeho použití s hygroskopickými nebo hydrolyzujícími léčivy. Při tabletování ve vyšší vlhkosti se zhoršuje sypnost a tabletovina se může lepit na lisovací trny [2-5].

Xylitol

Xylitol je nejsladší cukerný alkohol, vyvolává chladivý pocit v ústech, takže je vhodný pro použití ve žvýkacích tabletách. Získává se hydrogenací xylosy, která vzniká hydrolýzou xylanu obsaženého v různých typech hemicelulosy [2 -6, 57].

Pro přímé lisování se používají aglomerované formy xylitolu. Pevnost v tahu a elastická deformace xylitolových tablet nezávisí na rychlosti lisování, což poukazuje na hlavní mechanismus lisování fragmentace částic [58]. Příkladem granulovaného xylitolu je Xylitab® vyráběný ve třech formách, které se liší granulačním pojivem a velikostí částic. Jedná se o Xylitab®100, který je granulovaný polydextrosou, Xylitab®200 granulovaný sodnou solí karboxymethylcelulosy a Xylitab®300 granulovaný roztokem xylitolu [59,60]. Xylitab® 100 a 200 mají výborné tokové vlastnosti, výhodná je kombinace s mazadly kyselinou stearovou a stearanem hořečnatým obojí v koncentraci 0,5 %. Tablety se nelepí a jsou dostatečně pevné [6]. Xylitab® 300 má horší lisovatelnost, takže se používá ve směsi s jinými suchými pojivy. Výlisky z Xylitabu®100 vykazují vyšší pevnost a vyšší citlivost na přídavek mazadel než výlisky z Xylitabu®200, u kterého více snižuje pevnost tablet stearan hořečnatý. U Xylitabu®100 zasahuje více do pevnosti stearylfumarát sodný [61].

Laktitol

Laktitol je cukerný alkohol vyráběný katalytickou hydrogenací laktosy a je 0,4 krát sladivější než sacharosa. Vyskytuje se ve formě bezvodé, dále jako monohydrát, dihydrát nebo trihydrát [62].

Pro přímé lisování se používá jeho granulovaná forma, která je připravena procesem vlhké granulace. Granulovaný produkt je dobře sypný a lisovatelný, při vyšších lisovacích silách vyžaduje mazadlo, ale pouze v nízké koncentraci (0,2 %). Jeho citlivost na mazadla je nízká. Tablety se nerozpadají, ale spíše rozpouštějí a to rychle, díky dobré rozpustnosti laktitolu ve vodě [6, 63, 64]. Příkladem firemního produktu granulovaného laktitolu je Finlac® DC [65].

Isomalt

Isomalt je směs hydrogenovaných mono-a disacharidů, přičemž hlavní složky jsou D-mannitol dihydrát a D-sorbitol. Vyrábí se ze sacharosy, oproti níž má poloviční sladivost. Pro svou sladkou chuť a negativní teplo rozpouštění, které vyvolává chladivý efekt, se používá hodně ve žvýkacích tabletách. Je méně hygroskopický než sacharosa [2-6, 66].

V přímém lisování tablet se používá aglomerovaný produkt známý pod firemním označením Galen IQ ™, který má výborné tokové vlastnosti, nelepí se na trny během lisování a vykazuje velmi dobrou lisovatelnost [67,68]. Isomalt se deformuje plasticky podobně jako sorbitol a mannitol, na rozdíl od xylitolu a laktitolu, což jsou křehké materiály [69]. Vlastnosti isomaltu pro přímé lisování lze zlepšit také extrusí tavením, kdy vzniká amorfní forma, která poskytuje pevnější tablety s nižším oděrem a rychlou dobou rozpadu [70]. GalenIQ™ se vyskytuje ve dvou formách, které se označují 720 a 721. Typ 720 obsahuje mannitol a sorbitol v poměru 1:1, typ 721 v poměru 1:3. Obě formy nejsou citlivé na přídavek mazadel, která ale prodlužují dobu rozpadu tablet z těchto látek [71]. Vyšší hodnoty plasticity vykazuje typ 721, který má také lepší rozpustnost a tablety tak mají kratší dobu rozpadu [71, 72].

1.2.5. Nerozpustná suchá pojiva

Mezi nerozpustná suchá pojiva řadíme škroby, mikrokrystalickou a práškovou celulosu, anorganické soli fosforečnany vápenaté a síran vápenatý.

1.2.5.1. Škroby

Nativní škroby mají poměrně dobré lisovací vlastnosti, ale pro jejich špatné tokové vlastnosti a vysokou citlivost na mazadla je jejich použití v přímém lisování omezené. Za účelem zlepšení těchto vlastností se modifikují a to např. předbobtnáním neboli částečnou hydrolýzou, granulací, sprejovým sušením. Nejčastěji se upravuje kukuřičný škrob [2-6].

Předbobtnalý škrob

Během procesu předbobtnání proniká voda za zvýšené teploty (60 – 75 °C) do škrobových zrn, která bobtnají a dochází ke změnám ve struktuře a narušení mezimolekulárních vazeb ve škrobových granulích, což vede k částečné hydrolýze [73]. Typické složení předbobtnalého škrobu je 5 % volné amylosy, 15 % volného amylopektinu a 80 % nemodifikovaného škrobu. Volný amylopektin poskytuje rozpustnost ve studené vodě a vazebné vlastnosti, zatímco volná amylosa a nemodifikovaný škrob jsou zodpovědné za dezintegrační vlastnosti, které jsou dokonce lepší než u nativních škrobů [2, 5, 6].

V současnosti na trhu nejrozšířenější částečně předbobtnalý kukuřičný škrob je Starch 1500® . Označuje se také jako lisovatelný škrob [74, 75]. Starch 1500® vykazuje rozsáhlou, ale pomalou plastickou deformaci během lisování a to způsobuje nedostatečnou tvorbu mezičásticových vazeb během rychlejšího lisování. Kromě toho, při lisování s vysokou rychlostí deformace, dochází k výrazné elastické deformaci, čímž se snižuje pevnost tablet a může nastat víčkování [2, 5, 76]. Kvůli plastickému chování při lisování je Starch 1500® velmi citlivý na přídavek mazadel. Samotný má ale mazací vlastnosti, takže může být v některých případech lisován bez přídavku mazadla nebo po přidání pouze malého množství mazadla. Mechanická pevnost výlisků se tak zvyšuje [77]. Citlivost na mazadlo lze také snížit kombinací s jiným suchým pojivem, jež se lisuje převážně fragmentací částic, např. s přímo lisovatelnou laktosou [78]. Z důvodu velkého specifického povrchu je jeho sypnost špatná [2, 5]. Novějším typem částečně předbobtnalého kukuřičného škrobu je Lycatab® C [79], který má díky malému obsahu prachu (částic < 30 μm) a větší průměrné velikosti částic lepší tokové vlastnosti.

Sprejově sušený škrob

Další možností modifikace je sprejové sušení, kterým se upravuje rýžový škrob, jenž se takto stává volně sypným a dobře lisovatelným. Má také nižší citlivost na mazadlo. Rozpadavost tablet nezávisí na koncentraci mazadla a lisovací síle [80].

Aglomerované škroby

Rýžový škrob lze upravit také aglomerací. Jedná se o produkty Era®-Tab nebo Primo®Tab ET. Era®-Tab má lepší sypnost než Starch 1500®, neboť jeho částice jsou agregáty kulovitého tvaru. Má i výborné vazebné vlastnosti a nižší citlivost na mazadlo [81]. Primo®Tab ET vykazuje vysokou sypnost, výborné dezintegrační vlastnosti a nízkou citlivost na mazadlo. Je vhodné ho kombinovat s α-laktosou monohydrátem, v kombinaci s mikrokrystalickou celulosou poskytuje špatně sypnou směs a pomalu se rozpadající tablety [82].

Granulovanou formou škrobu je Sepistab® ST 200, který je kombinací přírodního kukuřičného a předbobtnalého škrobu. Skládá se z kulovitých zrn s průměrnou velikostí 200 μm, což zlepšuje jeho sypnost. Tato vlastnost je výrazněji zlepšena než lisovatelnost. Jeho lisovatelnost a citlivost na mazadla je srovnatelná s látkou Starch 1500®. Dezintegrační vlastnosti má lepší [2, 83, 84].

Preflo® modifikované škroby

Tyto škroby jsou dobře sypné. Získávají se modifikací bramborového i kukuřičného škrobu. Preflo® kulkuřičné škroby tvoří pevnější výlisky než Preflo® bramborové a než Starch 1500®. Dezintegrační vlastnosti mají velmi špatné, v podstatě mají schopnost uvolňovat léčivo postupně, proto je možné jejich využití v tabletách s prodlouženým uvolňováním [85].

Acetylované škroby

Acetylací se snižuje obsah vody ve škrobu a zvyšuje se tvorba pevných molekulárních vazeb. Funkčnost škrobů silně závisí na obsahu acetátových skupin. Méně substituované škroby lze použít jako suchá pojiva, více substituované mohou vytvořit matrici pro řízené uvolňování [86, 87].

2.5.2. Mikrokrystalická a prášková celulosa

Mikrokrystalická celulosa

Mikrokrystalická celulosa se výrazně podílela na rozvoji přímého lisování, neboť byla na trh uvedena hned po sprejově sušené laktose v roce 1964 americkou firmou FMC Corp. Philadelphia pod názvem Avicel® PH. Stala se velmi významnou pomocnou látkou v technologii přímého lisování, neboť do současné doby neexistuje z hlediska lisovatelnosti žádné lepší suché pojivo, takže je v této funkci velmi často používána [2-5].

Mikrokrystalická celulosa je čištěná částečně depolymerizovaná celulosa, která se získává kyselou hydrolýzou α-celulosy, při níž se odstraňuje amorfní část a výsledkem je produkt složený z agregátů krystalické části celulosových vláken. Po čištění filtrací a sprejovém sušení jsou získány suché porézní mikrokrystaly. Nastavením podmínek sprejového sušení je možné měnit distribuci velikosti částic; průměrná velikost se pak pohybuje v rozmezí 20 – 200 μm a vznikají tak produkty s různým využitím ve výrobě tablet [2-5, 88, 89]. Existuje tak např. několik typů firemního produktu Avicel®, které se liší velikostí částic, obsahem vlhkosti, sypnou a setřesnou hustotou. Pro přímé lisování se používají typy PH 102, PH 200, PH 302, PH 112, které mají větší průměrnou velikost částic, což zajišťuje lepší sypnost. Typ PH 102, PH 302 a PH 112 mají průměrnou velikost částic 100 μm, typ PH 200 180 μm. Látky se liší obsahem vlhkosti, který je u typu PH 112 pouze 1,5 %, což umožňuje použití s léčivy citlivými na vlhkost. Ostatní typy mají cca 5 % vlhkosti. Typ PH 302 má vysokou hustotu, což umožňuje redukovat velikost konečného výlisku [8, 88, 90].

Mikrokrystalická celulosa má výborné vazebné vlastnosti, což je dáno vodíkovými vazbami mezi vodíkovými skupinami na plasticky deformovaných přilehlých celulosových částicích. Díky tomu má látka extrémně vysoký vazebný index a extrémně nízký index křehkého lomu. Mechanismus lisování mikrokrystalické celulosy záleží na lisovací síle. Při nízkých lisovacích silách probíhá elastická deformace, což je způsobeno dutou mikrovláknitou strukturou. Při vyšších lisovacích silách dochází k plastické deformaci. Pevnost tablet se snižuje s rychlostí lisování, což je způsobeno vysokou pórovitostí lisované práškové vrstvy. Obsah vlhkosti je pro lisovatelnost mikrokrystalické celulosy také důležitý, neboť voda může působit jako vnitřní mazadlo a usnadnit skluz v jednotlivých mikrokrystalech. Snížením vlhkosti se tedy snižuje také

lisovatelnost. Velikost částic ovlivňuje lisovatelnost málo, ale přesto lze konstatovat, že nejlepší lisovatelnost vykazují částice s velikostí 80 – 100 μm. Porozita částic usnadňuje bobtnání a rozpad tablet. Mikrokrystalická celulosa vykazuje také nízký koeficient tření, samostatně ji lze lisovat bez přídavku mazadla. Má vysoký diluční potenciál a ve spojení s léčivou látkou v koncentraci více než 20 % je mazadlo nutné. Díky tomu, že mechanismem lisování mikrokrystalické celulosy je plastická deformace, způsobí mazadlo pokles pevnosti tablet, a to především v přítomnosti alkalických stearanů. Tento pokles může zvýšit dlouhá doba mísení, proto se doporučuje přidávat mazadlo až na konec a mísit co nejkratší dobu [2-5, 12, 89, 91, 92].

Kromě firemního produktu Avicel® [90]

byly postupně zavedeny další a to např. Microcel® [93], Comprecel® [94], Vivapur® [95].

Vzhledem k poměrně vysoké ceně, horší sypnosti a vysoké citlivosti na mazadlo se mikrokrystalická celulosa většinou nepoužívá samostatně, ale ve spojení s levnějším suchým pojivem s lepší sypností a nízkou citlivostí na mazadlo jako jsou např. přímo lisovatelné laktosy nebo dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého [2, 3, 5, 42].

Prášková celulosa

Jedná se o čištěnou mechanicky rozvolněnou celulosu, která je připravena zpracováním α-celulosy získané z vláknitých rostlinných materiálů. Je známá také jako mikrojemná celulosa nebo celulosové vločky. Má přijatelné lisovací vlastnosti, ale její sypnost je špatná, když není v granulované formě [2, 5, 96, 97].

Její firemní produkty jsou např. Elcema®, Arbocel®, Solka-Floc®. Pro přímé lisování se používá granulovaná forma těchto produktů, tedy Elcema® 250, Arbocel ® A300 [98] a Solka-Floc®jemně granulovaný.

Prášková celulosa se deformuje plasticky, během lisování se vytváří vodíkové vazby. Její lisovatelnost je ale menší než v případě mikrokrystalické celulosy, což je zapříčiněno nedostatkem skluzových rovin a dislokací v celulosových granulích [2, 5].

Citlivost práškové celulosy na mazadla závisí na velikosti částic. Granulovaná forma má citlivost vysokou, protože během mísení s mazadlem se dobře sype a tím se lépe vytváří film mazadla na částicích. Pevnost tablet se tak vlivem mazadla dramaticky

snižuje [2]. Citlivost na mazadlo lze snížit např. kombinací práškové celulosy s přímo lisovatelnou laktosou [99].

Lisovací vlastnosti lze vylepšit přípravou nízko krystalické práškové celulosy, která se získává dekrystalizací a depolymerizací celulosy kyselinou fosforečnou [5, 100]. Pevnost tablet z této celulosy je srovnatelná s tabletami z mikrokrystalické celulosy, doba rozpadu je kratší [5, 101].

1.2.5.3. Anorganické soli

Mezi anorganická suchá pojiva patří především vápenaté fosforečnany a dále síran, uhličitan a křemičitan vápenaté, jejichž zastoupení není ale tak významné [2, 4-6].

Síran vápenatý

Síran vápenatý se používá ve formě dihydrátu. Je to levné suché pojivo s dobrou sypností, ale špatnou lisovatelností. Látka je dostupná např. pod názvem Compactrol® . Zrychlené stabilitní testy ukázaly snížení pevnosti tablet, ale neovlivnění doby rozpadu a disoluce [2, 5, 102].

Vápenaté fosforečnany

Vápenaté fosforečnany se používaly v minulosti především ve vitamínových a minerálních preparátech jako zdroje vápníku a fosforu. Dnes se uplatňují také jako pomocné látky v tabletách s léčivy, i když nedosáhly takového využití jako laktosa anebo mikrokrystalická celulosa. Existuje několik látek této skupiny, a to dihydogenfosforečnan bezvodý a monohydrát, hydrogenfosforečnan bezvodý a dihydrát, hydroxid-fosforečnan vápenatý a fosforečnan vápenatý. Nejvíce používaný je dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého [103].

Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého

Látka má výborné tokové a lisovací vlastnosti. Deformační mechanismus je fragmentace částic, není tedy citlivý na přídavek mazadel, která se musí přidat, protože je vysoce abrazivní. Optimální je přídavek 1 % stearanu hořečnatého nebo stearylfumarátu sodného. Při přímém lisování se používá jeho nemletá forma. Tento fosforečnan je nehygroskopický, stabilní při pokojové teplotě. Je hydrofilní, tekutina do tablety penetruje velmi rychle, ale protože je nerozpustný, tablety se nerozpadnou. Je

tedy nutné použít rozvolňovadlo [2-7, 104]. Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého vyráběný v různých zemích se dosti liší vlastnostmi částic, jako jsou velikost a jejich tvar, což se může odrazit v různé sypnosti, ale i mechanických vlastnostech tablet [105, 106]. Nejznámější firemní produkty tohoto fosforečnanu jsou Emcompress®[107], Di-Cafos® a DI-TAB®.

Fosforečnan trivápenatý

Tato látka má vyšší obsah vápníku, takže bývá součástí vitamínových tablet. Primárním vazebným mechanismem je plastická deformace. Látka je tedy citlivá na přídavek mazadla, které je ale nutné přidat. Lisovatelnost je ovlivněna vlhkostí, jejíž optimální obsah je 4-5 %. Při vyšším obsahu hrozí víčkování a zhoršení pojivových vlastností. Při změnách vlhkosti se může měnit také pevnost a doba rozpadu tablet. Firemní produkty fosforečnanu trivápenatého jsou např. Tri-Tab®, Tri-Compress® nebo TRICAFOS®. TRI-CAFOS S® je vyráběn sprejovým sušením, zatímco Tri-Tab granulací. TRI-CAFOS S® je lépe lisovatelný než různé typy DI-CAFOS® a Tri-Tab® [2, 5, 108].

Hydrogenfosforečnan vápenatý

Jedná se o anhydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého. Deformačním mechanismem je fragmentace částic. Vyžaduje přídavek mazadla. Při vyšších lisovacích silách může na rozdíl od dihydrátu vykazovat laminaci a víčkování. V přímém lisování se používá jeho nemletá forma. Je nehygroskopický, stabilní při pokojové teplotě a nehydratuje do formy dihydrátu [2, 109]. Známé firemní produkty jsou Emcompress® Anhydrous [107], Di-Cafos® AN a A-TAB®. Pevnost tablet z látky Di-Cafos® AN je srovnatelná s pevností tablet z dihydrátu hydrogenfosforečnanu vápenatého, ale mnohem nižší než z ostatních typů anhydrátu [2].

1.3. „Coprocessing“ jako metoda vývoje nových pomocných látek

S rozvojem přímého lisování se zvyšovala poptávka po nových suchých pojivech s co nejlepšími vlastnostmi, případně i po multifunkčních pomocných látkách, které by kvalitativně i kvantitativně optimalizovaly proces výroby tablet. Je třeba si uvědomit, že pomocné látky v tabletách nejsou pouze jejich inertní součástí, ale mají definovanou roli v celém procesu výroby [110,111].

Nová suchá pojiva se zlepšenou funkčností lze získat vývojem nových chemických pomocných látek, úpravou již existujících anebo jejich vhodnou kombinací. První cesta je časově i finančně nejnáročnější, neboť nová látka musí projít zdlouhavým procesem regulačního schválení. Další koncepcí je úprava již existujících pomocných látek, jejichž funkčnost lze ale zvýšit jen do určité míry, která je dána omezením rozsahu jejich modifikace. Zajímavým řešením je vývoj kombinací pomocných látek, které se mohou vzájemně ovlivňovat. Suchá pojiva mohou být použita jednak ve fyzikální směsi anebo spojena do směsného produktu metodou „coprocessingu“ neboli spoluzpracováním [111, 112].

„Coprocessing“ byl poprvé využit v potravinářském průmyslu, do farmaceutického průmyslu se dostal v 80. letech 20. století, kdy bylo zavedeno směsné suché pojivo s mikrokrystalickou celulosou a uhličitanem vápenatým, v roce 1990 pak Cellaktosa®. Tím se odstartoval vývoj směsných suchých pojiv, který trvá dodnes [113].

Cílem kombinace vybraných pomocných látek je doplnění jejich funkčnosti, potlačení negativních vlastností a vyzdvihnutí pozitivních vlastností jednotlivých komponent, což se daří pomocí „coprocessingu“ více než kombinací pomocných látek smíchaných pouze ve fyzikální směsi [111-113]. Tento výrobní postup řeší v přímém lisování především problémy spojené s tokovými vlastnostmi a lisovatelností. Kombinací více pomocných látek do jedné a vytvořením multifunkční látky lze také usnadnit a zrychlit proces výroby tablet [114].

„Coprocessing“ je relativně jednoduchý výrobní postup. Zahrnuje pouze smíchání dvou nebo více pomocných látek v homogenní disperzi nebo roztoku a potom následuje společné sprejové sušení, precipitace, krystalizace nebo granulace [115, 116]. Jedná se o inkorporaci jedné látky do částicové struktury látky jiné, čímž vzniká inovovaná pomocná látka s vylepšenými vlastnostmi. Během tohoto procesu nedochází k žádným chemickým změnám, mění se pouze fyzikálně mechanické vlastnosti látek. Pokud se nemění chemická struktura, nemusí se prokazovat bezpečnost nových látek a uvedení látky na trh je mnohem rychlejší [114].

Volba pomocných látek závisí na jejich materiálových charakteristikách. Do směsných suchých pojiv se velmi často kombinují křehká a plastická suchá pojiva jako např. mikrokystalická celulosa a laktosa. Plastického materiálu, který zajišťuje dobrou lisovatelnost, bývá relativně malé množství. Přítomnost většího množství křehkého

materiálu předchází nadměrnému uložení elastické energie během lisování, což vede k menší relaxaci tablety a zabraňuje víčkování, dále také snižuje citlivost na mazadla, která je výrazná u plastických materiálů [115]. Sprejové sušení, které je nejčastější metodou „coprocessingu“ zajišťuje také dobrou sypnost, která je dána kontrolovanou velikostí částic a sférickým tvarem [8, 113-117].

1.3.1. Směsná suchá pojiva

Směsná suchá pojiva jsou pomocné látky pro přímé lisování, jež vznikají kombinací dvou suchých pojiv anebo kombinací suchých pojiv s pomocnými látkami plnícími v tabletách jinou funkci, čímž vznikají látky multifunkční. Připravují se tzv. „coprocessingem“, jak je uvedeno v předchozím textu. Pokud je více pomocných látek zabudovaných v monočásticovém systému, snižuje se počet kroků při přípravě tabletoviny a zkracuje se tak výrobní proces, který má také nižší nároky na prostor a vybavení. U směsných suchých pojiv se zlepšuje sypnost a tím i hmotnostní stejnoměrnost tablet, lisovatelnost, diluční potenciál, snižuje se citlivost na přídavek mazadla. Ve směsném produktu s dvěma suchými pojivy se vzájemně potlačují negativní vlastnosti jednotlivých složek [114-118].

Směsná suchá pojiva jsou do budoucna velmi perspektivní pomocné látky v přímém lisování tablet. Na trhu jich je již celá řada, na vývoji dalších se neustále pracuje. Dosavadním problémem, který brání jejich většímu využití výrobci tablet je skutečnost, že nemají monografie v lékopisech. Tento nedostatek by měl být odstraněn již v plánovaném 10. vydání Evropského lékopisu. Dalším určitým negativním rysem těchto látek je to, že je v nich poměr jednotlivých složek pevně nastaven a nemusí vyhovovat tabletování všech léčivých látek. V neposlední řadě je pro výrobce tablet také nevýhodné, že takřka všechna směsná suchá pojiva dodává pouze jeden výrobce, což je důvodem jejich vysoké ceny [8, 114].

1.3.1.1. Příklady směsných suchých pojiv

Směsná suchá pojiva lze rozdělit podle toho, zda obsahují pouze suchá pojiva a to s různým anebo stejným mechanismem lisování a dále ta, která obsahují suché pojivo a další pomocnou látku nebo látky s jinou funkcí v tabletě.

A. Kombinace suchých pojiv s různým mechanismem lisování

Tato směsná suchá pojiva obsahují větší množství křehké látky a menší množství plasticky deformovatelné látky. Plastický materiál vytváří velký povrch pro vazby a zlepšuje tak vazebné vlastnosti. Křehký materiál snižuje elasticitu, tím relaxaci tablet po vylisování a snižuje citlivost na přídavek mazadel, čímž nedochází ke snížení pevnosti tablet. Patří sem např. MicroceLac® 100 a Disintequik® MCC 25, Cellactosa® 80, StarLac®, Advantosa™ FS 95.

MicroceLac® 100 a Disintequik® MCC 25.

Jedná se o firemní produkty obsahující 75 % α-laktosy monohydrátu a 25 % mikrokrystalické celulosy [119, 120]. Mikrokrystalická celulosa se při lisování deformuje plasticky a poskytuje dobré vazebné vlastnosti při tvorbě tablety. Laktosa je křehký materiál, který plní funkci plniva, snižuje elasticitu a citlivost na mazadlo [121].

MicroceLac® 100 má výbornou vazebnost a sypnost díky procesu sprejového sušení [122]. Tyto jeho vlastnosti jsou významně lepší než vlastnosti fyzikální směsi obou látek [5]. Vhodné je jeho použití ve vysoko dávkových formulacích se špatně sypným a lisovatelným léčivem. V kombinaci s mikronizovaným léčivem vykazuje nižší náchylnost k segregaci díky porézním částicím, na jejichž povrch léčivá látka snadno přilne [123, 124]. Doba rozpadu tablet je velmi krátká, roste s lisovací silou [125, 126].

Cellactosa® 80

Cellactosa® 80 je směsné suché pojivo, ve kterém je kombinováno 75 % α-laktosy monohydrátu s 25 % práškové celulosy. Látka je opět připravena sprejovým sušením [127, 128]. Cellactosa®80 má dobré tokové vlastnosti, ale horší než MicroceLac® 100 z důvodu přítomnosti delších vláken, které nejsou inkorporovány do částic [5]. Lisovatelnost je lepší než v případě fyzikální směsi obsažených složek [129, 130, 131, 132]. Tvoří pevné tablety. Pevnost výlisků negativně ovlivňuje přítomnost mazadel, ale neovlivňuje rychlost lisování [99, 121, 125, 133, 134]. Vlákna v makroporézní struktuře usnadňují rozpad tablety, doba rozpadu je ale o něco delší než v případě tablet s látkou MicroceLac® 100 [134]. Dochází také k menší absorpci vlhkosti než u samotné celulosy, což zajišťuje povrchová vrstva laktosy na celulose [125]. Cellactosa® 80 je použitelná pro tablety s nízkým obsahem léčiva, neboť částice mají drsný povrch, na který léčivo přilne a tím je zajištěna jeho obsahová stejnoměrnost v tabletách [128].

StarLac®

Směsné suché pojivo StarLac® obsahuje 85 % α-laktosy monohydrátu a 15 % kukuřičného škrobu a vyrábí se sprejovým sušením. Skládá z krystalů laktosy a částic škrobu pevně zasazených v amorfní laktose. Tabletovací vlastnosti směsného suchého pojiva jsou lepší než u fyzikální směsi. Díky sprejovému sušení se produkt dobře sype. Laktosa zajišťuje nízkou citlivost na mazadlo a přijatelnou pevnost výlisků, které se díky rozvolňovací schopnosti škrobu také velmi rychle rozpadají [135-138].

Advantosa™ FS 95

Jedná se o směsné suché pojivo složené z 95 % fruktosy a 5 % předbobtnalého škrobu, který zlepšuje lisovatelnost fruktosy. Metoda přípravy sprejovým sušením opět významně zlepšuje sypnost. Látka je méně hygroskopická než standardní fruktosa, a často se používá do žvýkacích tablet [139, 140]. Tablety jsou pevné, pro další zvýšení jejich pevnosti lze použít mikrokrystalickou celulosu, která ale v koncentraci 50 %, výrazně prodlouží dobu rozpadu vlivem rostoucí lisovací síly [26].

Combilac®

Látka je novější směsné suché pojivo, které obsahuje 70 % α-laktosy monohydrátu, 20 % mikrokrystalické celulosy a 10 % přírodního kukuřičného škrobu. Připravuje se metodou sprejového sušení. Kombinuje klady svých jednotlivých složek [141]. Tento směsný produkt má lepší sypnost a lisovatelnost než fyzikální směs odpovídajících složek, vykazuje ale vyšší citlivost na mazadla. Tablety jsou pevnější, jejich doba rozpadu je srovnatelná s tabletami z fyzikální směsi složek [142].

B. Kombinace suchých pojiv s podobným mechanismem lisování

Compressol ™ S a Compressol® SM

Jedná se o směsná suchá pojiva obsahující mannitol a sorbitol. Z kvantitativního hlediska firma udává u látky Compressol™ S pouze přibližné složení a to 70 – 97 % mannitolu a 3 – 30 % sorbitolu. Jsou zde kombinovány pozitivní vlastnosti obou složek a to nízká hygroskopičnost mannitolu a lepší lisovatelnost sorbitolu. Snížení hygroskopičnosti je velmi důležité pro lepší sypnost, pro zabránění lepení tablet na lisovací trny během lisování, ale také pro zanedbatelný vliv na pevnost nebo

biodostupnost léčiv. Compressol ™ S je o 300 % méně hygroskopický než samotný sorbitol. Tato varianta směsného suchého pojiva se však již nevyrábí. Vyrábí se Compressol® SM, který se liší složením a je o 200 % méně hygroskopický než sorbitol, což naznačuje vyšší zastoupení sorbitolu oproti látce Compressol ™ S. Produkt je vhodný pro látky citlivé na vlhkost a používá se především ve žvýkacích tabletách [6, 7, 46, 143, 144, 145].

StarCap 1500®

StarCap 1500® je směsné suché pojivo s přírodním kukuřičným a předbobtnalým škrobem. Je to inertní, snadno sypná pomocná látka. Při vyšším podílu (>75 %) StarCap 1500® v tabletovině jsou doba rozpadu a míra disoluce nezávislé na pH prostředí, což vede ke shodným disolučním profilům léčiva in vivo. Má výbornou lisovatelnost, vykazuje nízkou adhezi a tablety se rychle rozpadají [146]. StarCap 1500® je lépe lisovatelný než Starch 1500®, elastický podíl energie je nižší a tablety jsou tedy pevnější. Nevýhodou je vyšší citlivost vůči mazadlům, doba rozpadu tablet je kratší než v případě Starch 1500® [147].

Avicel®HFE

Jedná se o směsné suché pojivo připravené společným sprejovým sušením 90 % mikrokystalické celulosy a 10 % mannitolu. Mikrokrystalická celulosa dodává produktu vynikající lisovatelnost, pevnost výlisků, mannitol příjemné vnímání tablet v ústech a vysokou rychlost rozpouštění. Směsný produkt má dobrou adsorpční kapacitu. Krystaly mannitolu jsou stejnoměrně distribuovány uvnitř celulosové matrice. Rychlý rozpad tablet je dán částečnou amorfizací a tvorbou submikronových částic rozpustného mannitolu na povrchu a uvnitř celulosové matrice během sprejového sušení. Produkt má také vyšší porozitu než fyzikální směs. Látka je vhodná pro tablety dispergovatelné v ústech [148, 149]. Dobu rozpadu lze ještě více zkrátit přidáním rozvolňovadla nebo snížením lisovací síly při přijatelné pevnosti a oděru tablet [150].

C. Kombinace suchého pojiva s jinou pomocnou látkou

Silicifikovaná mikrokrystalická celulosa - Prosolv® SMCC

Jedná se o směsné suché pojivo s obsahem 98 % mikrokrystalické celulosy a 2 % koloidního oxidu křemičitého, které se připravuje sprejovým sušením suspenze obou

látek [151, 152]. Je dostupné ve dvou velikostních stupních a to SMCC 50 a SMCC 90, které distribucí velikosti částic odpovídají mikrokrystalické celulose Avicel® PH101 a Avicel® PH 102. Pro přímé lisování se používá primárně typ SMCC 90, jehož sypnost je, díky přítomnosti koloidního oxidu křemičitého, který se běžně používá jako kluzná látka, srovnatelná s Avicelem® PH 200 [153]. Silicifikovaná mikrokrystalická celulosa vykazuje také vyšší sypnou hustotu a lisovatelnost než uvedené typy Avicelu® [154]. Silicifikace nemá výrazný vliv na primární chemickou a polymorfní charakteristiku mikrokrystalické celulosy, ale mění povrch jejich částic, který je cca pětkrát větší [155]. Nevznikají nové kovalentní vazby, ale koloidní oxid křemičitý je naadherován na povrchu mikrokrystalické celulosy, pouze malé množství se nachází uvnitř částic [156]. Silicifikace zlepšuje sypnost, lisovatelnost a pevnost tablet [157-159]. Při stejné lisovací síle vykazuje typ SMCC 90 cca o 20 % pevnější tablety než Avicel PH102 [160]. Díky lepší sypnosti je možná i vyšší rychlost tabletování, což dovoluje výrobu většího počtu tablet v jedné šarži a tím i větší produktivitu.

Prosolv® SMCC je méně citlivý na mazadlo než samotná mikrokrystalická celulosa díky kompetitivní inhibici vazebných míst pro mazadlo koloidním oxidem křemičitým [12, 161]. Cca 20 – 30 % koloidního oxidu křemičitého obsažného v produktu zajišťuje tento efekt v případě směsného suchého pojiva, významněji funguje kompetitivní inhibice koloidním oxidem křemičitým ve fyzikální směsi [13,162].

Prosolv® SMCC HD 90 je typ Prosolvu pro přímé lisování, který má vyšší hustotu a byl vyvinut silicifikací Avicelu® PH 302. Látka má vyšší sypnou i setřesnou hustotu než Prosolv® SMCC 90, což je dáno odlišnou distribucí velikosti částic [163]. Prosolv® SMCC HD 90 vykazuje vyšší sypnost, menší citlivost k rychlosti lisování a také vyšší vazebnou kapacitu než samotná mikrokrystalická celulosa s vysokou hustotou [164]. Z porovnání látek Prosolv® SMCC HD 90 a Prosolv® SMCC 90 vyplývají horší vazebné vlastnosti a vyšší citlivost na mazadla u látky Prosolv®SMCC HD 90 [165].

Lubritosa®MCC

Lubritosa®MCC je firemní produkt kombinující 98 % mikrokrystalické celulosy s 2 % mazadla glycerol monostearátu. Hlavní výhodou této látky je eliminace potřeby externího mazadla a citlivosti na dobu mísení s mazadlem. Látka má lepší sypnost, která vede k lepší hmotnostní stejnoměrnosti tablet [166]. Lubritosa®MCC vykazuje nižší pevnost tablet než fyzikální směs jejich složek. Pokud je glycerol monostearát ve

fyzikální směsi nahrazen stearanem hořečnatým nebo stearylfumarátem sodným, pevnost tablet se výrazně snižuje [167].

Lubritosa® SD, Lubritosa® AN, LubriTosa™ Mannitol

Tato směsná suchá pojiva jsou kombinací 96 % sprejově sušené laktosy, anhydrátu laktosy nebo mannitolu s 4 % mazadla glycerol monostearátu. Mají obdobné výhody jako předcházející látka, tedy především je eliminován přídavek externího mazadla, odpadá krok mísení s mazadlem. Lubritosa® AN Je vhodná pro léčiva citlivá na vlhkost. Zlepšuje se sypnost a hmotnostní stejnoměrnost tablet [166].

Disintequik™ MCC

Disintequik™ MCC je kombinací 90 % sprejově sušené laktosy jako suchého pojiva a 10 % mikrokrystalické celulosy, která zde má funkci rozvolňovadla. Látka má dobrou sypnost, lisovatelnost a tablety se rychle rozpadají [168]. Z porovnání s fyzikální směsí složek je patrné, že látka vykazuje vyšší hodnoty energie plastické deformace, vyšší plasticitu, vyšší pevnost a delší dobu rozpadu tablet než fyzikální směs [169].

RetaLac®

V této látce je nakombinováno suché pojivo α-laktosa monohydrát s hypromelosou typ 2208 (nominální viskozita 4000mPa.s) v poměru 1:1. Aglomerát krystalické α-laktosy a fibrózní hypromelosy tvoří pórovité sféroidní částice s dobrou sypností. Přítomnost hypromelosy v produktu umožňuje přípravu tablet s prodlouženým uvolňováním léčiva [170]. Ve studii porovnávající vlastnosti výlisků obsahující směsné suché pojivo a fyzikální směs složek byla zjištěna vyšší plasticita a celková energie lisování, ale nižší pevnost tablet v případě směsného produktu RetaLac®. Disoluční profily léčiva z tablet se směsným suchým pojivem a fyzikální směsí byly srovnatelné [171].

Parteck® ODT

Parteck® ODT je směsné suché pojivo, které se používá pro výrobu tablet dispergovatelných v ústech. Jedná se o směs granulovaného D-mannitolu (90-95 %) a sodné soli kroskarmelosy (3-7 %). D-mannitol v této směsi plní funkci suchého pojiva a sodná sůl kroskarmelosy rozvolňovadla. Látka má dobrou sypnost a vykazuje nízkou hygroskopicitu, při relativní vlhkosti vzduchu do 80 % a teplotě 25 °C je obsah vlhkosti pod 2 %. Z tohoto důvodu je vhodná pro léčiva citlivá na vlhkost. Vláknitá struktura

umožňuje lisování kvalitních pevných tablet i za použití nízkých lisovacích tlaků. Tablety se v ústech rychle rozpadají a vyvolávají příjemnou chuť [172, 173].

Pearlitol® Flash

Pearlitol® Flash je směsné suché pojivo s hlavní látkou mannitol v roli suchého pojiva v kombinaci se škrobem jako superrozvolňovadla. Přesné složení výrobce neudává. Látka se používá v tabletách dipergovatených v ústech [174].

D. Kombinace suchého pojiva s dalšími pomocnými látkami

Ludipress®

Ludipress je směsné suché pojivo obsahující 93,4 % α-laktosy monohydrátu, 3,2 % povidonu (Kollidon 30) a 3,4 % krospovidonu (Kollidon CL). Laktosa má funkci plniva, povidon je pojivo a krospovidon rozvolňovadlo. Vyrábí se potažením laktosových částic povidonem a krospovidonem. Dohromady tyto pomocné látky vytváří směsné suché pojivo s výbornou sypností, nízkou hygroskopicitou a výbornými vazebnými vlastnostmi, které jsou lepší než u fyzikální směsi látek. Vazebnost je dána plastickým deformačním chováním amorfních složek povidonu, crospovidonu a amorfní laktosy, která se vytváří během výrobního procesu. Tablety se rychle rozpadají, mají ideální pevnost a nízký oděr [5, 8, 117, 175, 176]

Prosolv® EASYtab

Jedná se o směsný produkt řady Prosolv, obsahující 95-98% suchého pojiva mikrokrystalické celulosy, 1,5-2,5 % koloidního oxidu křemičitého v roli kluzné látky, 0,5-2 % superrozvolňovadla sodné soli karboxymethylškrobu a 0,3 – 1 % mazadla stearylfumarátu sodného. Mezi těmito složkami nedochází ke vzniku žádných kovalentních vazeb. Kombinace látek v optimálním poměru zajišťuje výbornou sypnost, lisovatelnost, rozpad a obsahovou stejnoměrnost. Mezi hlavní výhody tohoto směsného suchého pojiva patří především jeho multifunkčnost, která umožňuje nižší náklady na výrobu tablet, časovou úsporu a vyšší produktivitu výroby. Další předností je vynikající stabilita. Prosolv® EASYtab má slabý elektrostatický náboj, což je výhodné při lisování léčivých látek s načechranou strukturou nebo s hrubým povrchem. Vynikající sypnost umožňuje využití vysokorychlostních tabletovacích lisů [177]. Látka je funkčně ekvivalentní fyzikální směsi složek, ale použití směsného produktu zajišťuje obsahovou

stejnoměrnost jednotlivých komponent na rozdíl od fyzikální směsi, u níž může dojít k segregaci a nehomogenitě směsi v důsledku různých vlastností částic. Disoluční charakteristiky jsou srovnatelné s fyzikální směsí složek [178, 179]. Pevnost tablet ze směsného suchého pojiva je nižší než z fyzikální směsi složek. Malým zvýšením lisovací síly pevnost ale výrazně roste, např. zvýšením lisovací síly o 1 kN dochází až k dvojnásobnému navýšení pevnosti tablet [180].

Novějším produktem je Prosolv® EASYtab SP, který má již stabilní obsah jednotlivých komponent, a to 96 % mikrokrystalické celulosy, 2 % koloidního oxidu křemičitého, 1,2 % sodné soli karboxymethylškrobu a 0,8 % stearylfumarátu sodného [181].

Prosolv® ODT G2

Prosolv® ODT G2 je vysoce funkční směsné suché pojivo pro tablety dispergovatelné v ústech. Vyrábí se sprejovým sušením unikátní kombinace ve vodě rozpustných i nerozpustných pomocných látek. Jedná se o mikrokrystalickou celulosu (15 – 30 %), koloidní oxid křemičitý (1,5 – 2,5 %), mannitol (60,0 – 70,0 %), fruktosu (4,0 – 6,0 %) a krospovidon (4,0 – 6,0 %). Prosolv® ODT se vyznačuje výbornými tokovými vlastnostmi. Výhody tablet vyrobených z této látky jsou kompaktnost matrice, příjemný pocit v ústech a z toho plynoucí vysoká compliance pacienta [182,183].

Ludiflash®

Ludiflash® se používá opět pro výrobu tablet dispergovatelných v ústech. Obsahuje tři složky, a to 90 % D-mannitolu, 5% krospovidonu (Kollidon CL-SF) a 5 % polyvinylacetátu (Kollicoat SR 30D). Mannitol plní funkci plniva, krospovidon rozvolňovadla a polyvinylacetát působí jako hydrofobní pojivo. Díky nerozpustným složkám se produkt kompletně nerozpouští ve vodě. Látka poskytuje dobrou sypnost, lisovatelnost, stabilitu a pevnost výlisků [183-187].

Disintequik™ ODT

Jedná se o směsné suché pojivo s mannitolem, monohydrátem laktosy, monohydrátem dextrosy a krospovidonem pro tablety dispergovatelné v ústech. Kombinace vazebných vlastností laktosy, rychlé doby rozpadu tablet díky krospovidonu a příjemného pocitu v ústech z mannitolu předurčují látku pro použití v tabletách dispergovatelných v ústech. Látka se připravuje koaglomerací složek, je dobře sypná, lisovatelná, poskytuje pevné rychle se rozpadající tablety [188, 189].

Pharmaburst® 500

Jedná se o směsné suché pojivo pro tablety dispergovatelné v ústech. Jeho kvantitativní ani kvalitativní složení výrobce neuvádí, je ale uvedeno v některých publikacích. Jedná se o směsný produkt obsahující mannitol, sorbitol, krospovidon a koloidní oxid křemičitý. Mannitol a sorbitol jsou plniva, krospovidon rozvolňovadlo a koloidní oxid křemičitý má funkci kluzné látky zlepšující sypnost [183, 190]. Látka má výborné organoleptické vlastnosti, je lisovatelná i nižšími lisovacími silami za vzniku pevných výlisků. Během lisování se granule látky vzniklé „coprocessingem“ drtí na mikropláty tvaru destiček, které zajišťují po slisování porézní strukturu tablety s rychlým rozpadem [191, 192]. Pharmaburst® 500 vykazuje vysokou elastickou obnovu a porozitu tablet, jeho lisovatelnost umožňuje použití v přímém lisování. Má relativně vysoký diluční potenciál, např. pro kofein 69,6 % a ibuprofen 49,1 % [190].

2. Komentář k vybraným publikacím

Předložená habilitační práce zahrnuje soubor vybraných publikací z let 2007 – 2019. Práce vznikly za podpory grantových projektů Výzkumný záměr MSM 0021620822 (Výzkum nových lékových struktur), Prvouk 40 (Vývoj a studium léčiv) a současného Progresu Q 42 (Výzkum a studium léčiv). Publikace jsou rozčleněny do tří kapitol dle tématu s cílem poskytnout přehled o vývoji mé vědecké práce.

První kapitola 2.1 představuje publikace hodnotící lisovatelnost a vlastnosti tablet se suchými pojivy v kombinaci s mazadly v tabletách s neřízeným uvolňováním. Dále se jedná o studium tabletovin pro tablety s řízeným, konkrétně prodlouženým uvolňováním, kde je v tabletovině přítomna také retardační složka.

Druhá kapitola 2.2 zahrnuje publikace se zaměřením na studium lisovatelnosti a vlastností tablet s obsahem směsných suchých pojiv, která mohou být součástí tablet s neřízeným i řízeným uvolňováním.

Ve třetí kapitole 2.3 je uvedena publikace, která studuje lisovatelnost a vlastnosti tablet se směsným suchým pojivem pro tablety dispergovatelné v ústech.

2.1. Studium lisovatelnosti a vlastností tablet se suchými pojivy

V této kapitole jsou uvedeny publikace, které studují suchá pojiva v kombinaci s mazadly a také s retardačními složkami, které zajišťují prodloužené uvolňování léčiva. Jedná se o suchá pojiva na bázi laktosy a mikrokrystalické celulosy.

2.1.1. Suchá pojiva v tabletách s neřízeným uvolňováním

1. MUŽÍKOVÁ J., NEPRAŠOVÁ M., FASCHINGBAUER H. Aglomerovaný monohydrát α-laktosy a bezvodá β-laktosa v přímém lisování tablet. Chem. Listy 2012, 106 (1), 36-40.
2. MUŽÍKOVÁ J., ŠINÁGLOVÁ P.: Comparison of properties of tablets and energy profile of compaction of two spray-dried lactoses. Acta Pol. Pharm. 2013, 70, 1, 129-135.

Pro přímé lisování se laktosa monohydrát upravuje sprejovým sušením, fluidní granulací, aglomerací nebo válcovým sušením [1-3]. Obě publikace porovnávají přímo lisovatelné

laktosy z hlediska jejich lisovatelnosti a vlastností tablet, tj. pevnosti v tahu a doby rozpadu. V prvním případě se jedná o porovnání aglomerovaného monohydrátu α-laktosy (SuperTab® 30G) a bezvodé β-laktosy (SuperTab® 22AN). Jsou studovány směsi látek s 0,5 a 1 % mazadla stearanu hořečnatého a také s mikrokrystalickou celulosou Microcel® MC 200 v případě aglomerované α-laktosy monohydrátu a Avicel® PH 112 v případě bezvodé β-laktosy v koncentraci 25 %. Parametry jsou testovány při lisovací síle 11 kN.

Ve druhém případě jsou porovnávány dva výrobní produkty sprejově sušené laktosy, a to SuperTab® 14SD a FlowLac®100, jejichž charakteristiky jsou velmi podobné. Shodná je sypná i setřesná hustota, obsah vlhkosti (cca 5 %). Laktosy se lehce liší distribucí velikosti částic, kdy procentuální zastoupení frakce pod 100 μm je uváděno u látky SuperTab® 14SD 48 % a u FlowLacu®100 40 %. Sprejově sušené laktosy jsou studovány v kombinaci s 0,5 a 1 % stearanu hořečnatého a se silicifikovanou mikrokrystalickou celulosou (Prosolv®SMCC 90) v koncentraci 25 %. Použitá lisovací síla pro hodnocení testovaných parametrů je 15 kN.

Mikrokrystalická celulosa by měla zlepšovat lisovatelnost laktos a poměr suchých pojiv laktosa:celulosa 3:1 byl shledán jako nejvýhodnější [37], proto byl tento poměr látek také takto nastaven.

Lisovatelnost byla hodnocena pomocí energetického profilu lisovacího procesu určeného ze záznamu „síla-dráha“, jehož výsledkem je kvantitativní zhodnocení jednotlivých energií, které jsou potřebné během lisovacího procesu. Jedná se o celkovou energii lisování, která je součtem energie předlisování, energie plastické deformace a energie elastické deformace. Energie předlisování zahrnuje především energii spotřebovanou na tření. Z energie plastické deformace, která je akumulována tabletou po vylisování lze usuzovat na pevnost vazeb, z energie elastické deformace na elasticitu tabletoviny. Z energie plastické a elastické deformace lze spočítat také plasticitu tabletoviny [193, 194]. Zkoušky na pevnost a dobu rozpadu tablet byly prováděny lékopisnými metodami [195]. Pevnost tablet v N byla dále přepočítávána na pevnost tablet v tahu z důvodu vyšší přesnosti, neboť výpočet pevnosti v tahu zahrnuje také parametry tablet, kterými jsou výška a průměr [196].

Závěry **práce 1** lze shrnout následujícím způsobem:

- Celková energie lisování je vyšší v případě granulované α-laktosy monohydrátu díky vyšším hodnotám energie předlisování. Vyšší je v případě této laktosy i plasticita. Přídavek mikrokrystalické celulosy významně snižuje rozdíly v energiích a plasticitě.

- V hodnotách pevnosti v tahu není pro obě laktosy s mazadly statisticky významný rozdíl. Z tohoto výsledku vyplývá, že granulace i válcové sušení α-laktosy monohydrátu zlepšuje prakticky stejně vazebné vlastnosti. Přídavek mikrokrystalické celulosy zvyšuje pevnost tablet z obou laktos díky zlepšené lisovatelnosti. Vyšší pevnost vykazují tablety ze směsi SuperTab® 22AN a Avicel® PH 112 z důvodu menší velikosti částic mikrokrystalické celulosy oproti částicím v Microcelu® MC 200. Stearan hořečnatý nesnižuje pevnost tablet z obou laktos, neboť jejich hlavní mechanismus lisování je fragmentace částic. Mazadlo snižuje významně pevnost v tahu pouze u tablet s mikrokrystalickou celulosou z důvodu jejího mechanismu lisování plastickou deformací.
- Doba rozpadu tablet z bezvodé β-laktosy je významně delší, což způsobuje precipitace rozpuštěného anhydrátu α-laktosy, kterého je v β - laktose cca 20 %, během penetrace vody do výlisku. Hydrofobní stearan hořečnatý prodlužuje dobu rozpadu tablet z obou laktos. Mikrokrystalická celulosa funguje v tabletách jako rozvolňovadlo, čímž dobu rozpadu tablet zkracuje a pro obě laktosy vyrovnává.

Závěry **práce 2** lze shrnout následujícím způsobem:

- Z energetického hlediska jsou hodnoty celkové energie lisování vyšší v případě látky Supertab® 14SD. Rozdíly v hodnotách celkové energie lisování jsou dány především rozdíly v energii na tření a energii akumulované tabletou po vylisování, neboť mezi hodnotami energie dekomprese není u tabletovin výraznější rozdíl. Přídavkem Prosolvu® SMCC 90 se hodnoty pro sprejově sušené laktosy vyrovnávají. Hodnoty plasticity jsou vyšší pro Supertab® 14SD. Toto lze zdůvodnit lehce vyšším zastoupením menších částic a snad i vyšším podílem amorfní laktosy, který ovšem výrobce neuvádí. Obecně je ale Supertab® 14SD novějším produktem než Flowlac® 100, tak jistě zde bude snaha zlepšit lisovatelnost zvýšením amorfního podílu nastavením podmínek sprejového sušení při výrobě produktu. Po přidání silicifikované mikrokrystalické celulosy ke sprejově sušeným laktosám se samozřejmě plasticita zvyšuje, neboť toto suché pojivo vykazuje samo o sobě vysokou plasticitu.
- Supertab® 14SD se stearanem hořečnatým poskytuje při stejné lisovací síle pevnější tablety než Flowlac® 100 se stearanem hořečnatým a to nejspíš díky vyššímu zastoupení částic menších než 100 μm a tudíž i vyššímu počtu vazeb. Navýšení koncentrace mazadla nezpůsobuje pokles pevnosti v případě obou sprejově sušených laktos, neboť jejich mechanismus lisování je fragmentace částic. Přídavek Prosolvu® SMCC 90

pevnost tablet zvyšuje, díky jeho výborné lisovatelnosti, a pro obě laktosy vyrovnává. Stearan hořečnatý pevnost tablet z těchto směsí snižuje díky plasticky deformovatelné mikrokrystalické celulose, která je citlivá na přídavek mazadla. Pokles pevnosti je větší u látky FlowLac® 100, což jakoby naznačuje jeho vyšší plasticitu, ale tento výsledek nepotvrzuje hodnota pevnosti tablet v případě vyšší koncentrace stearanu hořečnatého u samotného FlowLacu® 100, kde negativní vliv mazadla na pevnost není patrný.

- Doba rozpadu tablet z obou sprejově sušených laktos je prodloužena zvýšenou koncentrací hydrofobního mazadla stearanu hořečnatého. Přídavek Prosolvu® SMCC 90 dobu rozpadu výrazně zkracuje, neboť zde funguje jako rozvolňovadlo. Mezi hodnotami doby rozpadu těchto tablet není pro obě sprejově sušené laktosy statisticky významný rozdíl.

3. MUŽÍKOVÁ J., VYHLÍDALOVÁ B., PEKÁREK T. A study of micronized poloxamers as lubricants in direct compression of tablets. Acta Pol. Pharm. 2013, 70(6), 1087-1096.

Mazadla jsou nezbytné pomocné látky pro výrobu tablet. Jejich funkcí je snižovat tření při lisování, zabránit lepení tabletoviny na lisovací trny a matrici a dále umožnit lehké vysunutí tablety z lisu po vylisování [197]. Tyto pomocné látky se používají při výrobě tablet z granulátu i při technologii přímého lisování, kde v některých případech jejich přítomnost snižuje výslednou pevnost tablet, což je samozřejmě negativní moment jejich použití [12]. Jako mazadla se nejčastěji používají hydrofobní látky, jako jsou mastné kyseliny a alkoholy, soli a estery mastných kyselin a oleje. Příklady jsou stearan hořečnatý, vápenatý, zinečnatý, kyselina stearová, palmitová, stearylalkohol, hydrogenovaný ricinový olej. Nejčastěji používané a prokazatelně nejefektivnější mazadlo je stearan hořečnatý, s jehož účinkem jsou ostatní mazadla srovnávána. Hydrofobní mazadla nelze použít například v šumivých tabletách, kde by příliš prodlužovala dobu rozpadu. V tomto případě se používají mazadla rozpustná ve vodě, jako například některé polyetylenglykoly, kyselina fumarová, laurylsíran sodný [197]. Nověji jsou využívány také ve vodě rozpustné mikronizované poloxamery poloxamer 188 a poloxamer 407, firemní označení je Lutrol®micro 68 a Lutrol®micro 127. Jedná se o blokové kopolymery polyoxyethylen – polyoxypropylenu, které jsou mikronizovány na průměrnou velikost částic cca 50 μm a liší se molekulovou hmotností a procentuálním zastoupením polyetylenoxidu. Poloxamer 407 má vyšší molekulovou hmotnost a cca o 10 % nižší zastoupení polyetylenoxidu [198, 199]. Studiem těchto látek v roli mazadel se zabývá i tato práce, která je studuje v kombinaci se dvěma

suchými pojivy sprejově sušenou laktosou (Flowlac® 100) a mikrokrystalickou celulosou (Microcel® MC-102). Hodnocenými parametry jsou energie na tření, plasticita, vytlačovací síla, pevnost tablet v tahu, doba rozpadu tablet [193-196]. Tyto parametry jsou studovány v závislosti na lisovací síle, koncentraci mazadel a době a frekvenci mísení. Jako srovnávací mazadlo je použit stearan hořečnatý. Testované koncentrace mazadel jsou 1 a 2 %. Lisovací síly byly nastaveny tak, aby se pevnost tablet v tahu ze všech tabletovin co nejvíce pohybovala v optimálním rozmezí, které je 0,56 – 1,12 MPa [200]. Použité lisovací síly byly v případě sprejově sušené laktosy 12 a 17 kN, v případě mikrokrystalické celulosy 4 a 5 kN.

*Závěry **práce 3** lze shrnout následujícím způsobem:*

- Mikronizované poloxamery fungují v tabletách jako mazadla, i když jejich mazací efekt je ve studovaných koncentracích výrazně nižší než efekt stearanu hořečnatého. Navýšení koncentrace obou poloxamerů z 1 % na 2 % mnohem více snižuje vytlačovací sílu než navýšení koncentrace stearanu hořečnatého. Mazací efekt je mnohem lépe hodnotitelný u sprejově sušené laktosy, která vykazuje vysoké tření na rozdíl od mikrokrystalické celulosy, jež sama disponuje mazacím účinkem díky extrémně nízkému koeficientu tření [5].
- Plasticita směsí suchých pojiv s mikronizovanými poloxamery je vyšší než směsí suchých pojiv se stearanem hořečnatým, stejně tak jako pevnost tablet z těchto směsí.
- Vyšší koncentrace poloxamerů snižuje pevnost tablet z mikrokrystalické celulosy, dobu rozpadu zkracuje. V případě sprejově sušené laktosy vyšší koncentrace poloxamerů dobu rozpadu lehce prodlužuje a pevnost statisticky významně neovlivňuje s výjimkou hodnoty u lisovací síly 17 kN, kdy je vyšší hodnota pro pevnost tablet s 2 % poloxameru 407. Mísící parametry (doba a frekvence mísení) ovlivňují parametry lisování směsí suchých pojiv s mikronizovanými poloxamery vice než se stearanem hořečnatým. Jedná se o energii předlisování, plasticitu a vytlačovací sílu a to především v případě sprejově sušené laktosy.
- Pevnost a doba rozpadu tablet s mikronizovanými poloxamery je ovlivněna mísícími parametry především v případě mikrokrystalické celulosy, kdy delší doba mísení a vyšší frekvence mísení vedou v případě stearanu hořečnatého a poloxameru 407 k poklesu pevnosti tablet a ke zkrácení doby rozpadu.

Mikrokrystalická celulosa je plasticky deformovatelná, tudíž dokonaleji vytvořený film mazadla na povrchu jejich částic blokuje pevné vazby mezi jejími částicemi a způsobí pokles pevnosti tablet, jež v důsledku způsobí i jejich kratší dobu rozpadu.

- Výsledný vliv poloxamerů jako mazadel na lisovací proces i vlastnosti tablet záleží na použitém suchém pojivu.

2.1.2. Suchá pojiva v tabletách s řízeným uvolňováním

Suchá pojiva mohou být také součástí tablet s prodlouženým uvolňováním léčiva, ve kterých je navíc přítomna retardující složka. Přímým lisováním se připravují tzv matricové tablety, které se dělí dle typu retardující složky na hydrofilní gelové, lipofilní a hydrofilně lipofilní [201]. Suchá pojiva v matricových tabletách byla použita v následujících pracech:

4. MUŽÍKOVÁ J., MUCHOVÁ S. KOMERSOVÁ A., LOCHAŘ V. Compressibility of tableting materials and properties of tablets with glycerylbehenate. Acta Pharm. 2015, 65 (1), 91-98.
5. MUŽÍKOVÁ J., HOLUBOVÁ K., KOMERSOVÁ A., LOCHAŘ V. Study of dual matrix tablets containing hypromellose of different viscosity degree and glyceryl dibehenate. Acta Pol. Pharm. 2016, 73(2), 461-468.

Lipofilní matricové systémy jsou populární díky jejich levné i snadné přípravě a chemické inertnosti. Obsahují různé mastné alkoholy, vosky a tuky, jako např. cetylalkohol, glycerol behenát, karnaubský vosk [202, 203]. Tyto systémy se používají především pro zpomalené uvolňování ve vodě velmi snadno rozpustných léčiv. Když se umístí lipofilní matricová tableta do disolučního média, vytvoří se na jejím povrchu trhliny, kanálky a póry, kterými se uvolňuje léčivo z povrchu a následně i z hlubších částí matrice [204]. Mechanismus uvolnění je tedy kombinace difuze a eroze. Často používanou látkou pro přípravu lipofilních matricových tablet je glycerol dibehenát v podobě firemního produktu Compritol® 888 ATO. Tato látka se v koncentraci 1-3 % používá v tabletách také jako mazadlo, pro prodloužené uvolňování je nutná koncentrace nad 10 % [205]. Mezi výhody matricových tablet s glycerol dibehenátem patří možnost jejich výroby přímým lisováním, vysoká odolnost vůči fyziologickým podmínkám, nezávislost uvolňování léčiva na pH,

minimalizace „burst-out“ efektu [206]. Směsné matricové tablety se používají také jako systémy s prodlouženým uvolňováním léčiva. Tyto tablety obsahují jednak složku hydrofilní gelovou a také složku lipofilní [200]. Velmi častým hydrofilním polymerem používaným v matricových tabletách je hypromelosa, která zajišťuje zpomalené uvolňování léčiva právě vytvořením gelu, kterým léčivo prochází difuzí a eventuálně i erozí. Rychlost uvolňování léčiva pak záleží významně na použitém viskozitním stupni hypromelosy a její koncentraci [207]. Lipofilní látkou, kterou lze do těchto tablet použít, je opět glycerol dibehenát.

Cílem **práce 4** bylo studium lisovatelnosti tabletovin s různým typem suchého pojiva a různou koncentrací glycerol dibehenátu (10, 15 a 20 %) pomocí energetického profilu lisovacího procesu [193, 194] a pevnosti tablet v tahu [195, 196] v závislosti na lisovací síle. Dále byla hodnocena rychlost uvolňování léčiva z lipofilních matricových tablet disoluční metodou rotujícího košíčku [195]. Jako suchá pojiva byly použity mikrokrystalická celulosa (Microcel® MC-102) a sprejově sušená laktosa (FlowLac® 100). Ve všech tabletovinách bylo dále přítomno mazadlo stearylfumarát sodný (Lubripharm® SSF) v koncentraci 1 %. Modelové léčivo byla kyselina salicylová. Použité lisovací síly byly různé, neboť sprejově sušená laktosa je hůře lisovatelná. Pro tabletoviny s mikrokrystalickou celulosou byly 4, 5, a 6 kN, pro tabletoviny se sprejově sušenou laktosou 12, 14, a 16 kN. Tablety na disoluci byly lisovány tak, aby se jejich pevnost v tahu pohybovala v rozmezí 0,78 – 0,88 MPa, čímž se minimalizoval případný vliv různé pevnosti tablet na rychlost disoluce.

*V **práci 4** se došlo k následujícím závěrům:*

- Glycerol dibehenát ovlivňuje lisovatelnost tabletovin s mikrokrystalickou celulosou více než se sprejově sušenou laktosou. Přídavek glycerol dibehenátu v tabletovině s mikrokrystalickou celulosou snižuje celkovou energii lisování především díky snížení energie předlisování, neboť zde funguje i jako mazadlo, energie akumulovaná tabletou po vylisování a energie dekomprese ovlivněny nejsou. Celková energie lisování tabletovin s FlowLacem® 100 není výrazně ovlivněna přídavkem glycerol dibehenátu. Plasticita tabletovin s oběma suchými pojivy vlivem přídavku glycerol dibehenátu klesá, výrazněji pak v případě sprejově sušené laktosy.

- Přídavek glycerol dibehenátu má na pevnost tablet, ve vztahu k použitému suchému pojivu, různý vliv. Navýšení koncentrace glycerol dibehenátu na 15 % v tabletovině s mikrokrystalickou celulosou způsobuje pokles pevnosti tablet, její navýšení na 20 % naopak nárůst pevnosti. Tento fakt souvisí s prvotním úbytkem vazeb mikrokrystalické celulosy, přičemž dalším navýšením koncentrace vosku je snížená vazebnost kompenzována pevnými vazbami samotného glycerol dibehenátu. V případě FlowLacu® 100 záleží na lisovací síle, neboť v případě lisovacích sil 12 a 14 kN rostoucí koncentrace glycerol dibehenátu pevnost tablet neovlivňuje, až u 16 kN dochází vlivem přídavku 20 % glycerol behenátu k poklesu pevnosti tablet.
- Rychlost uvolňování kyseliny salicylové z tablet se snižuje s rostoucí koncentrací glycerol dibehenátu, ale není statisticky významně odlišná v rámci použitých suchých pojiv.

Cílem **práce 5** bylo hodnocení lisovatelnosti přímo lisovatelných tabletovin obsahujících dva viskozitní typy hypromelosy (Methocel™ K4M Premium CR, Methocel™ K100M Premium CR) ve dvou koncentracích (20 a 30 %) a tabletovin obsahujících kombinaci těchto hypromelos v koncentraci 20 % s glycerol dibehenátem v koncentracích 10 a 20 %. Jako suché pojivo tablety obsahovaly sprejové sušenou laktosu FlowLac® 100 a jako mazadlo stearylfumarát sodný (Lubripharm® SSF) v koncentraci 1 %. Lisovatelnost byla opět hodnocena pomocí energetického profilu lisovacího procesu [193, 194], stanovena byla také pevnost tablet v tahu [195, 196]. Oba parametry byly hodnoceny v závislosti na lisovací síle, která byla 4, 6 a 8 kN. Dále byla zkouškou disoluce, která byla provedena metodou rotujícího košíčku [195], testována rychlost uvolňování modelového léčiva kyseliny salicylové z matricových tablet. Tablety s léčivy byly připraveny tak, aby mezi hodnotami pevnosti v tahu byl co nejmenší rozdíl a tudíž se vyloučil vliv pevnosti na rychlost uvolňování léčiva.

*Výsledky **práce 5** lze shrnout do následujících závěrů:*

- Celková energie lisování roste s lisovací silou. U tabletovin bez glycerol dibehenátu rostou její hodnoty se zvýšením koncentrace obou hypromelos a to především díky hodnotám energie předlisování, která se v součtu s energií plastické a elastické deformace na celkové energii lisování podílí. Po přidání

glycerol dibehenátu k Methocelu™ K4M nedochází ke statisticky významné změně hodnot celkové energie lisování. Po přídavku glycerol dibehenátu k Methocelu™ K100M lehce rostou hodnoty celkové energie lisování. Hodnoty plasticity klesají s lisovací silou. S navýšením koncentrace hypromelosy hodnoty plasticity lehce rostou v případě tabletovin s Methocelem™ K4M, v případě tabletovin s Methocelem™ K100M není mezi hodnotami statisticky významný rozdíl. Přídavek glycerol dibehenátu k tabletovinám s oběma typy Methocelu™ způsobuje pokles plasticity.

- Pevnost tablet roste s lisovací silou, roste také s rostoucí koncentrací obou typů hypromelos. Pevnější jsou tablety s obsahem hypromelosy vyššího viskozitního stupně, tedy Methocelu™ K100M. Přídavek glycerol dibehenátu do tabletovin s oběma typy hypromelosy pevnost tablet zvyšuje, čím vyšší je jeho koncentrace, tím je vyšší pevnost tablet.
- Rychlost uvolňování léčiva se snižuje se zvyšujícím se viskozitním stupněm hypromelosy a její rostoucí koncentrací, neboť se vytváří silnější gelovitá vrstva. Přídavek 10 % glycerol dibehenátu do tabletoviny s 20 % Methocelu™ K4M má na rychlost uvolňování stejný vliv jako navýšení koncentrace Methocelu™ K4M na 30 %. V případě tablet s Methocelem™ K100M je výsledek obdobný.

2.2. Studium lisovatelnosti a vlastností tablet se směsnými suchými pojivy

V této kapitole jsou uvedeny publikace, které studují směsná suchá pojiva. Směsná suchá pojiva jsou porovnávána navzájem nebo se samotnými suchými pojivy anebo s fyzikální směsí jejich složek. Dále jsou zde uvedeny práce, v rámci nichž jsou směsná suchá pojiva součástí tablet s prodlouženým uvolňováním léčiva anebo tablet dispergovatelných v ústech.

2.2.1. Směsná suchá pojiva v tabletách s neřízeným uvolňováním

6. MUŽÍKOVÁ J., NOVÁKOVÁ P.: A study of the properties of compacts from silicified microcrystalline celluloses. Drug Dev. Ind. Pharm. 2007, 33(7), 775-781.

7. MUŽÍKOVÁ J., LOUŽENSKÁ M., PEKÁREK T.: A study of compression process and properties of tablets with microcrystalline cellulose and colloidal silicon dioxide. Acta Pol. Pharm. 2016, 73(5), 1259-1265)

Silicifikované mikrokrystalické celulosy jsou směsná suchá pojiva, která obsahují 98 % mikrokrystalické celulosy a 2 % koloidního oxidu křemičitého a jsou známé pod firemním označením Prosolv® [151, 152]. Pro přímé lisování se používá typ SMCC 90 s průměrnou velikostí částic 125 μm [152]. Silicifikace zlepšuje sypnost, lisovatelnost a pevnost tablet [157-159]. Prosolv® SMCC HD 90 je typ Prosolvu pro přímé lisování, který má vyšší hustotu a byl vyvinut silicifikací Avicelu® PH 302. Látka má vyšší sypnou i setřesnou hustotu než Prosolv® SMCC 90, což je dáno odlišnou distribucí velikosti částic, i když jejich průměrná velikost je stejná. Prosolv® SMCC HD 90 má vyšší zastoupení větších částic [152, 163]. Prosolv® SMCC HD 90 vykazuje vyšší sypnost, menší citlivost k rychlosti lisování, má také vyšší vazebnou kapacitu než samotná mikrokrystalická celulosa s vysokou hustotou [164]. Cílem **práce 6** bylo porovnat Prosolv® SMCC HD 90 a Prosolv® SMCC 90 z hlediska citlivosti na mazadlo [77], pevnosti [195, 196] a doby rozpadu tablet v závislosti na lisovací síle, typu mazadla a typu léčivé látky. Jako mazadla byly použity látky stearan hořečnatý a stearylfumarát sodný v koncentraci 0,5 %. Jako modelové léčivé látky s různým mechanismem lisování a rozpustností ve vodě byly použity kyselina acetylsalicylová a kyselina askorbová s koncentrací v tabletách 50 %. Lisovací síly byly 3, 3,5 a 4 kN u tablet bez léčiva. Tablety s léčivem byly lisovány lisovací silou 4 kN.

*Závěry **práce 6** jsou následující:*

- Pevnost tablet v tahu roste s lisovací silou a je vyšší v případě látky Prosolv® SMCC 90. Různá vazebná kapacita je dána odlišnou distribucí velikosti částic.
- Prosolv® SMCC HD 90 vykazuje vyšší citlivost na přídavek mazadel, což je dáno lepší sypností látky v důsledku vyššího zastoupení větších částic. Lepší sypnost podporuje dokonalejší tvorbu mazadla na částicích suchého pojiva během mísení. Hlubší pokles pevnosti způsobuje stearylfumarát sodný. Tablety s kyselinou acetylsalicylovou jsou pevnější než s kyselinou askorbovou v důsledku mechanismu lisování kyseliny acetylsalicylové plastickou deformací a tím její lepší lisovatelnosti [2].
- Doba rozpadu tablet roste s lisovací silou a je kratší v případě látky Prosolv® SMCC HD 90, což souvisí s nižší pevnosti tablet. Mazadla díky hydrofobnímu

charakteru dobu rozpadu prodlužují. Kyselina askorbová ji díky nižší pevnosti tablet a vyšší rozpustnosti ve vodě zkracuje.

Cílem **práce 7** bylo porovnat lisovatelnost a vlastnosti tablet z Prosolvu® SMCC 90 a ze směsí Avicelu® PH102 s 2 % koloidního oxidu křemičitého s různým specifickým povrchem (Aerosil® 200 a Aerosil® 255.). Dále byl řešen vliv přídavku mazadla stearanu hořečnatého v koncentraci 1 % na tytéž parametry za různých podmínek mísení a homogenita mazadla ve směsích. Lisovatelnost byla hodnocena pomocí energetické bilance lisovacího procesu [193, 194], studované vlastnosti tablet byly pevnost v tahu a doba rozpadu [195, 196]. Testované podmínky mísení s mazadlem byly 2,5 min 17 ot/min, 5 min 17 ot/min a 2,5 min 34 ot/min. Homogenita mazadla byla testována pomocí infračervené spektroskopie (FTIR). Použité lisovací síly pro tabletoviny bez mazadel byly 2,5, 3 a 3,5 kN. Pro lisování tabletovin se stearanem hořečnatým byla použita lisovací síla 3,5 kN.

*Závěry **práce 7** jsou následující:*

- Celková energie lisování roste s lisovací silou, nejvyšší je u látky Prosolv® SMCC 90. Její hodnoty nejsou ovlivněny různými podmínkami mísení s mazadlem. Plasticita klesá s lisovací silou a není ovlivněna podmínkami mísení s mazadlem. Nejvyšší hodnoty plasticity vykazuje směs Avicel® PH102 s Aerosilem® 255.
- Pevnost tablet v tahu roste s lisovací silou. Tablety z Prosolvu® SMCC 90 a Avicelu® PH102 vykazují vyšší pevnost než tablety ze směsi Avicelu® PH102 s oběma typy Aerosilu®. Výsledek potvrzuje, že spoluzpracováním látek sprejovým sušením se získá poréznější povrch, který je vhodnější pro mezičásticové vazby. Přídavek stearanu hořečnatého výrazně snižuje pevnost tablet z Avicelu® PH102 oproti tabletám obsahujícím kombinaci mikrokrystalické celulosy a koloidního oxidu křemičitého. Zvýšením doby a frekvence mísení s mazadlem dochází k dalšímu poklesu pevnosti. Toto dokazuje fakt, že koloidní oxid křemičitý blokuje kompetitivní inhibicí vazebná místa pro mazadlo a tím snižuje citlivost mikrokrystalické celulosy na přídavek mazadla.
- Doba rozpadu tablet roste s lisovací silou a je delší u tablet z Avicelu® PH102 a Prosolvu® SMCC 90 díky vyšší pevnosti tablet. Vlivem přídavku hydrofobního

stearanu hořečnatého se doba rozpadu prodlužuje. U tablet z Prosolvu® SMCC 90 se doba rozpadu prodlužuje i vlivem delší doby a vyšší frekvence mísení s mazadlem, což poukazuje na dokonalejší tvorbu filmu mazadla. Její hodnoty jsou u této látky nejvyšší, což také odpovídá nejvyšší pevnosti tablet. V případě ostatních tabletovin se doba rozpadu vlivem změny podmínek mísení buď výrazně nemění (Avicel® PH102) anebo spíše klesá (Avicel® PH102 s oběma typy Aerosilu®).

- Různé podmínky mísení neovlivňují homogenitu stearanu hořečnatého v tabletovinách jednotně.

8. MUŽÍKOVÁ J., EIMEROVÁ I.: A study of the compaction process and the properties of tablets made of a new co-processed starch excipient. Drug Dev. Ind. Pharm. 2011, 37(5), 576-582.

9. MUŽÍKOVÁ J., SRBOVÁ A., SVAČINOVÁ P.: A study of a novel coprocessed dry binder composed of α-lactose monohydrate, microcrystalline cellulose and corn starch. Pharm Dev Tech 2017, 22 (8), 964 – 971.

Škroby se jako suchá pojiva používají pouze v modifikované formě, protože přírodní škroby mají špatné tokové vlastnosti a vysokou citlivost na mazadla. Způsoby modifikace jsou částečná hydrolýza neboli předbobtnání, granulace, sprejové sušení. Nejčastěji se upravuje kukuřičný škrob [2-6]. Dále mohou být také součástí směsných suchých pojiv, ve kterých se jejich vlastnosti zlepšují anebo zde plní funkci rozvolňovadla.

Cílem **práce 8** bylo studium směsného produktu StarCap 1500®, který obsahuje přírodní kukuřičný a předbobtnalý škrob. Látka je volně sypná a má dle informací výrobce výborné dezintegrační vlastnosti [146]. V této práci byl hodnocen energetický profil lisovacího procesu [193, 194], dále pevnost tablet v tahu a doba rozpadu tablet [195, 196] z této látky, vše v závislosti na lisovací síle. Hodnocena byla také citlivost na mazadlo [77], konkrétně na přídavek 0,4% koncentrace stearanu vápenatého. Výsledky byly porovnávány se stejným hodnocením předbobtnalého škrobu Starch 1500® a se směsí s granulovanou přímo lisovatelnou laktosou Pharmatosa DCL®15 v poměrech

1:3, 1:1 a 3:1. StarCap 1500® a jeho směsi s laktosou byly lisovány lisovacími silami 11, 13 a 15 kN. Pro lisování Starch 1500® byla použita pouze lisovací síla 15 kN, při níž byly škroby porovnávány. Nižší lisovací síly byly pro Starch 1500® příliš nízké z důvodu příliš nízké pevnosti tablet.

*Výsledky **práce 8** lze shrnout následujícím způsobem:*

- StarCap 1500® je lépe lisovatelný než Starch 1500®, vykazuje vyšší hodnoty energie plastické deformace a plasticity, nižší hodnoty energie elastické deformace. S rostoucím podílem přímo lisovatelné laktosy ve směsi se snižuje energie plastické i elastické deformace a plasticita.
- StarCap 1500® poskytuje pevnější tablety než Starch 1500®. Tato skutečnost souvisí nejspíš s procesem výroby směsného suchého pojiva, kterým je pravděpodobně sprejové sušení, jímž se získá porézní povrch částic vhodnější pro mezičásticové vazby. Citlivost na přídavek mazadla směsného suchého pojiva je vyšší, což souvisí s vyššími hodnotami plasticity. S rostoucím podílem přímo lisovatelné laktosy ve směsi se snižuje pevnost tablet v důsledku nižších hodnot energie plastické deformace a plasticity. Citlivost na přídavek mazadla u směsí s laktosou klesá v důsledku převažujícího mechanismu lisování fragmentace částic přímo lisovatelné laktosy.
- Doba rozpadu tablet z látky StarCap 1500® je kratší než tablet z předbobtnalého škrobu, přestože jsou tablety pevnější. Důvodem je pravděpodobně proces výroby látky StarCap 1500® , který poskytne vyrobeným tabletám efektivněji fungující kapilární síť. Přídavek stearanu hořečnatého dobu rozpadu tablet zkracuje z důvodu velkého snížení pevnosti tablet. Rostoucí přídavek přímo lisovatelné laktosy dobu rozpadu zkracuje z důvodu dobré rozpustnosti laktosy ve vodě.

Škrob může mít ve směsném suchém pojivu také funkci rozvolňovadla. Příkladem takového směsného produktu je látka Combilac®, která obsahuje 70 % α laktosy monohydrátu, 20 % mikrokystalické celulosy a 10 % nativního kukuřičného škrobu [141]. Studiem této látky se zabývá **práce 9**, jejímž cílem bylo porovnat toto směsné suché pojivo s fyzikální směsí odpovídajících složek ve stejném poměru, a to z hlediska tokových a lisovacích vlastností, citlivosti na mazadla, pevnosti a doby rozpadu tablet. Z tokových vlastností byla hodnocena sypnost, setřesná a sypná hustota dle lékopisných

metod [195]. Lisovatelnost byla hodnocena pomocí energetického profilu lisovacího procesu [193, 194] a testem stresové relaxace. Citlivost na mazadla byla vyhodnocena pomocí hodnot „lubricant sensitivity ratio“ (LSR) [77]. Dle lékopisných metod byla hodnocena i doba rozpadu a pevnost, která byla přepočítána na pevnost tablet v tahu [195, 196]. V práci bylo použito deset tabletovin, z nichž dvě byly tabletoviny bez mazadel a to Combilac® a fyzikální směs obsahující 70 % α-laktosy monohydrátu (SuperTab® 30GR) 20 % mikrokystalické celulosy (Comprecel® 102) a 10 % kukuřičného škrobu (Kukuřičný škrob extra bílý). Suchá pojiva bez mazadel bylo možné lisovat jen při lisovací síle 6 kN. Dále byly použity směsi s mazadly stearanem hořečnatým a stearylfumarátem sodným v koncentracích 0,5 a 1 %, které byly lisovány 6, 8 a 10 kN.

*Výsledky **práce 9** shrnují následující závěry:*

- Combilac® vykazuje mnohem lepší sypnost než fyzikální směs jednotlivých suchých pojiv díky metodě přípravy sprejovým sušením, která poskytuje sférické volně sypné částice. Hodnoty sypné i setřesné hustoty jsou nižší v případě směsného suchého pojiva a to i v případě směsí s mazadly.
- Combilac® i fyzikální směs suchých pojiv vykazují vysoké tření a nemohou být lisovány bez přídavku mazadla při vyšších lisovacích silách.
- Celková energie lisování je nejvyšší v případě samotné látky Combilac®, směsi s mazadly vykazují hodnoty nižší. Toto je dáno především hodnotami energie předlisování, neboť mezi hodnotami energie plastické a elastické deformace nejsou výraznější rozdíly. Mezi hodnotami plasticity tabletovin se směsným suchým pojivem nejsou statisticky významné rozdíly. V případě fyzikální směsi jsou hodnoty celkové energie lisování a plasticity nižší než v případě látky Combilac® a dochází k jejich snížení vlivem vyšší koncentrace mazadel. Hodnoty všech parametrů elasticity i plasticity získaných testem stresové relaxace jsou v případě fyzikální směsi nižší než u látky Combilac®.
- Combilac® poskytuje pevnější tablety než fyzikální směs suchých pojiv, což souvisí s metodou výroby sprejovým sušením. Zároveň je díky vyšší plasticitě citlivější na přídavek mazadel.
- Doba rozpadu tablet ze směsného suchého pojiva je srovnatelná s dobou rozpadu tablet z fyzikální směsi suchých pojiv bez mazadel i s mazadly. Doba rozpadu

tablet je velmi krátká díky přítomnosti škrobu, který funguje jako rozvolňovadlo a neroste statisticky významně s lisovací silou s výjimkou tablet ze směsi Combilacu® s 1 % stearylfumarátu sodného.

2.2.2. Směsná suchá pojiva v tabletách s řízeným uvolňováním

Směsná suchá pojiva lze použít také v matricových tabletách s prodlouženým uvolňováním léčiva. Tato problematika nebyla zatím dostatečně publikována, proto jsem se rozhodla zařadit ji do své vědecké práce.

10. MUŽÍKOVÁ J., HÁVOVÁ Š., ONDREJČEK P., KOMERSOVÁ A., LOCHAŘ V. A study of tablets with a co-processed dry binder containing hypromellose and α-lactose monohydrate. J. Drug Del. Sci. Tech. 2014, 24(1), 100-104.

Zajímavým směsným suchým pojivem je RetaLac®, jehož součástí je látka prodlužující uvolňování léčiva RetaLac®, obsahuje 50 % α – laktosy monohydrátu a 50 % hypromellosy [170]. V době, kdy vznikala tato práce, výrobce neuváděl typ hypromellosy ve směsném suchém pojivu, což souviselo s nastavením cílů práce. Cílem **práce 10** bylo studium lisovatelnosti této látky a odpovídajících fyzikálních směsí α – laktosy monohydrátu s různým typem hypromelosy v poměru 1:1. Dalším cílem bylo porovnat rychlost uvolňování léčiva ze studovaných tabletovin a zjistit tak, která fyzikální směs odpovídá nejvíce disolučnímu profilu tablet s látkou RetaLac®. Modelovým léčivem byla kyselina salicylová, jejíž množství v tabletě bylo 125 mg, tedy 25 %. Doplňujícím vlivovým faktorem byl přídavek dvou typů mazadel, a to stearanu hořečnatého a stearylfumarátu sodného v koncentraci 1 %. Jako α – laktosa monohydrát byla použita sprejově sušená laktosa FlowLac® 100, hypromelosa byla použita ve třech viskozitních stupních a to Metolose® 90SH-100SR, Metolose® 90SH-4000SR, Metolose® 90SH-100000SR. Lisovatelnost tabletovin byla hodnocena pomocí energetického profilu lisování [193, 194]. Dále byla testována pevnost tablet v tahu [195, 196] a rychlost uvolňování kyseliny salicylové metodou rotujícího košíčku [195]. Lisovatelnost a pevnost v tahu byla porovnávána při lisovací síle 10 kN. Tablety na disoluci byly vylisovány tak, aby měly přibližně stejnou pevnost v tahu, a to 0.9 – 1 MPa**.**

*Závěry **práce 10** jsou následující:*

- RetaLac® vykazuje při stejné lisovací síle vyšší celkovou energii lisování a to především díky výrazně vyšším hodnotám energie předlisování, dále pak energie akumulované tabletou po vylisování, mezi hodnotami energie dekomprese nejsou výraznější rozdíly. Hodnoty plasticity jsou vyšší než v případě fyzikálních směsí sprejově sušené laktosy se všemi typy hypromelosy, což je dáno metodou jeho přípravy sprejovým sušením.
- Pevnost tablet z látky RetaLac® je nižší v kombinaci s mazadlem stearylfumarátem sodným než stearanem hořečnatým a je také výrazně nižší než v případě fyzikálních směsí, což nebylo předpokládáno. U fyzikálních směsí se neprojevuje statisticky významně vliv mazadla.
- Z výsledků disoluce je patrné zpomalení uvolňování léčiva vlivem rostoucího viskozitního stupně použité Metolosy®, což odpovídá teoretickému předpokladu. Nejrychlejší uvolnění léčiva nastává u matricových tablet se směsí Flowlac ®100 a Metolose® 100SR, kdy se z tablet s mazadlem stearylfumarátem sodným uvolňuje veškeré léčivo v 8. hodině a se stearanem hořečnatým v 9. hodině testování. Stearan hořečnatý je hydrofobnější a proto lehce uvolňování léčiva dále zpomaluje. Nejpomaleji probíhá disoluce z tablet s obsahem Metolosy® 100000SR. Zde je struktura tablet v podobě jádra obaleného silnou gelovitou krustou zachována i po 24 hodinách. Za tuto dobu dochází k uvolnění cca 60 % léčivé látky. Rozdíl v uvolňování léčiva vlivem použitého mazadla se u těchto tablet projevuje až v 10. hodině testování, kdy se léčivo začíná uvolňovat pomaleji z tablet s hydrofobnějším stearanem hořečnatým.Tablety obsahující Metolosu® 4000SR vykazují nejbližší disoluční profil tabletám ze směsného suchého pojiva RetaLac®. U těchto formulací dochází po 24 hodinách k uvolnění 80 -90 % léčivé látky v závislosti na použitém mazadlu. Shodnost disolučních profilů tablet s látkou RetaLac® s fyzikální směsí Flowlacu® 100 s Metolosu ®4000 matematicky potvrzuje kinetický model 1. řádu.
- Nespornou výhodou látky RetaLac je multifunkčnost. Problémem může být to, že koncentrace hypromelosy v daném suchém pojivu je konstatně nastavena.

11. MUŽÍKOVÁ J., KOMERSOVÁ A., LOCHAŘ V., VILDOVÁ L, VOŠOUSTOVÁ B., BARTOŠ M.: Comparative evaluation of the use of dry binders in a physical mixture or as a coprocessed dry binder in matrix tablets with extended drug release. Acta Pharm. 2018, 68(3), 295-311.

Práce 11 řešila otázku srovnání použití směsného suchého pojiva a fyzikální směsi odpovídajících složek v tabletách s prodlouženým uvolňováním. Konkrétně si kladla za cíl porovnat vlastnosti přímo lisovatelných tabletovin a matricových tablet s obsahem kombinace α – laktosy monohydrátu a mikrokrystalické celulosy v poměru 3:1 ve fyzikální směsi (Flowlac® 90 a Comprecel ®102) a směsném suchém pojivu MicroceLac® 100 Jako retardující složka byl použit polyvinylalkohol v koncentraci 30, 40 a 50 %. Tabletoviny obsahovaly jako mazadlo 1 % stearanu hořečnatého. U samotných suchých pojiv byly testovány tokové vlastnosti, tedy sypnost, sypná a setřesná hustota. Dále byla na základě pevnosti tablet v tahu vylisovaných při lisovací síle 14 kN pomocí hodnot „lubricant sensitivity ratio“(LSR) [77] hodnocena citlivost suchých pojiv na přídavek mazadla stearanu hořečnatého. Hodnocenými vlastnostmi tabletovin s léčivou látkou a polyvinylalkoholem byly jejich tokové vlastnosti [195] a lisovatelnost [193, 194]. Tabletoviny byly podrobeny FTIR analyse. U tablet byla hodnocena pevnost v tahu [195, 196] a rychlost uvolňování modelového léčiva kyseliny salicylové (koncentrace 25 %) metodou rotujícího košíčku [195]. Tablety pro disoluci byly připraveny takovými lisovacími silami, aby jejich pevnost byla v rozsahu 0,8 – 1,0 MPa, tedy ne příliš odlišná. Zkouška disoluce byla prováděna v čištěné vodě a simulované žaludeční tekutině.

*Závěry **práce 11** jsou následující*:

- Samotné směsné suché pojivo MicroceLac® 100 vykazuje lepší sypnost než samotná fyzikální směs α – laktosy monohydrátu a mikrokrystalické celulosy v poměru 3:1, čímž se projevuje pozitivní vliv sprejového sušení, které je metodou přípravy směsného suchého pojiva. Pro tabletoviny s léčivou látkou a polyvinylalkohoelm je nutné zvýšit průměr otvoru násypky z 10 na 15 mm, neboť se otvorem 10 mm nesypou. Rostoucí koncentrace polyvinylalkoholu navíc v těchto tabletovinách sypnost zhoršuje, neboť polyvinylalkohol je sám o sobě špatně sypný. Tok tabletovin z hlediska jejich stlačitelnosti hodnocený pomocí Hausnerova poměru je nejlepší v případě samotného MicroceLacu® 100 a nejhorší v případě formulace obsahující fyzikální směs suchých pojiv, léčivou látku a 50 % polyvinylalkoholu.

- Celková energie lisovacího procesu roste s lisovací silou, její hodnoty jsou vyšší u tabletovin se směsným suchým pojivem. Tento trend je dán především hodnotami energie předlisování. Plasticita klesá s lisovací silou, její hodnoty jsou vyšší u tabletovin s látkou MicroceLac® 100, což je dáno procesem sprejového sušení.
- U tabletovin nejsou zaznamenány rozdíly spekter složek obsažených ve fyzikální směsi suchých pojiv a směsném suchém pojivu ani žádné interakce jednotlivých složek tabletovin s kyselinou salicylovou.
- MicroceLac® 100 vykázuje vyšší citlivost na přídavek mazadel, ale poskytuje při stejné lisovací síle pevnější tablety než fyzikální směs suchých pojiv, což je důsledek vyšší plasticity.
- Rostoucí přídavek polyvinylalkoholu snižuje hodnoty celkové energie lisování, plasticity a pevnosti tablet v tahu, což souvisí s horší lisovatelností polyvinylalkoholu.
- U tablet se směsným suchým pojivem i s fyzikální směsí suchých pojiv se rychlost uvolňování léčiva snižuje s rostoucím množstvím polyvinylalkoholu, který je hydrofilní a vytváří na povrchu tablet gelovitou bariéru na tabletě, jež zpomaluje uvolňování léčiva. V čištěné vodě je rychlost uvolňování léčiva z tablet se směsným suchým pojivem srovnatelná s rychlostí uvolňování z tablet s fyzikální směsí suchých pojiv. V případě obou typů tablet se celkové množství léčiva uvolňuje z tablet obsahujících 30 % polyvinylalkoholu za 5,5 hodiny, z tablet obsahujících 40 % polyvinylalkoholu za 7 hodin a z tablet s 50 % polyvinylalkoholu za cca 8 hodin. V případě disolučního media simulované žaludeční tekutiny se v případě tablet s 30 a 40 % polyvinylalkoholu uvolňuje rychleji léčivo z tablet s fyzikální směsí suchých pojiv, což může být způsobeno zvýšenou iontovou silou disolučního media.

12. MUŽÍKOVÁ J., KUBÍČKOVÁ A. A Study of Compressibility of Directly Compressible Tableting Materials Containing Tramadol Hydrochloride. Acta Pharm. 2016, 66 (3), 433-441.

13. KOMERSOVÁ A., LOCHAŘ V., MYSLÍKOVÁ K., MUŽÍKOVÁ J., BARTOŠ M. Formulation and dissolution kinetics study of hydrophilic matrix tablets with tramadol

hydrochloride and different co-processed dry binders. Eur. J. Pharm. Sci. 2016, 95 (December), 36-45.

Prosolv® SMCC 90 a Disintequik™ MCC 25 patří mezi významné zástupce směsných suchých pojiv. Jejich složení a tím i vlastnosti se liší. Prosolv® SMCC 90 obsahuje 98 % mikrokrystalické celulosy a 2 % koloidního oxidu křemičitého [152]. Disintequik™ MCC 25 obsahuje 75 % α-laktosy monohydrátu a 25 % mikrokrystalické celulosy [120]. Srovnání přímo lisovatelných tabletovin pro přípravu hydrofilních gelových matricových tablet s těmito dvěma směsnými suchými pojivy a léčivem tramadol hydrochloridem v koncentraci 20 % se stalo náplní těchto prací. Zvolené typy hypromelosy byly Methocel™ Premium K4M a Methocel™ Premium K100M.

Práce 12 si kladla za cíl porovnat lisovatelnost tabletovin pomocí energetického profilu lisovacího procesu [193, 194] a pevnost tablet v tahu [195, 196]. Zastoupení obou typů hypromelos v tabletovinách bylo 30 a 50 %. Jako mazadlo byl použit stearan hořečnatý v koncentraci 1 %. Porovnávány byly tabletoviny a tablety s léčivem i bez léčiva. Použitá lisovací síla byla 5 kN.

*Výsledky **práce 12** lze shrnout následujícím způsobem*:

- Hodnoty celkové energie lisování a plasticity jsou u tabletovin s Prosolvem® SMCC 90 vyšší než u tabletovin s Disintequikem™ MCC 25. Toto je dáno vyšším podílem mikokrystalické celulosy v produktu Prosolv® SMCC 90, která poskytuje vyšší hodnoty energie předlisování i energie plastické deformace. Zvýšený přídavek obou viskozitních typů hypromelos do tabletovin s Prosolvem® SMCC 90 snižuje celkovou energii lisování díky snížení hodnot energie plastické deformace. U tabletovin s látkou Disintequik™ MCC 25 dochází naopak ke zvýšení celkové energie lisování díky vyšším hodnotám energie předlisování.Tramadol hodnoty celkové energie lisování a plasticity lehce snižuje v případě obou směsných suchých pojiv.
- Tabletoviny s Prosolvem® SMCC 90 poskytují pevnější tablety z důvodu výborné plastické deformovatelnosti a vazebnosti mikokrystalické celulosy, které je v produktu 98 %. Tablety jsou pevnější s vyšším viskozitním stupněm hypromelosy, tedy Methocelem™ Premium K100M, a to v případě obou směsných suchých pojiv. Při koncentraci 30 % obou hypromelos je pevnost tablet v případě látky Prosolv® SMCC 90 vyšší, v případě látky Disintequik™ MCC 25 tomu je naopak. Tramadol snižuje pevnost tablet s oběma směsnými suchými pojivy a v případě tabletovin s

Prosolvem® SMCC 90 hodnoty pevnosti vyrovnává pro všechny testované směsi. V případě látky Disintequik™ MCC 25 není statisticky významný rozdíl pouze mezi hodnotami pevnosti tablet s 30 % obou hypromelos.

Cílem **práce 13** bylo studium vlivu viskozitního stupně hypromelosy v kombinaci s různým směsným suchým pojivem (Prosolv® SMCC 90 a Disintequik™ MCC 25) na mechanismus uvolňování ve vodě rozpustného léčiva tramadolu z hydrofilního matricového systému. Matricové tablety obsahovaly stejné pomocné látky jako v předchozí práci, ale hodnoceny byly jen tabletoviny s obsahem 30 % hypromelos (Methocel™ Premium K4M a Methocel™ Premium K100M). Tablety obsahovaly 20 % tramadolu (100 mg v 500mg tabletě) a pro disoluci byly připraveny tak, aby se jejich pevnost v tahu co nejméně lišila, konkrétně byla v rozmezí 0,8 – 0,9 MPa. Použitou disoluční metodou byla metoda rotujícího košíčku [195] a disoluce byla testována po dobu 24 hodin ve dvou disolučních médiích a to v kyselém médiu o pH 1,2 a fosfátovém pufru o pH 6,8. Uvolněné množství tramadolu bylo stanoveno pomocí HPLC se spektrofotometrickou detekcí při 271 nm. Kinetika uvolňování tramadolu byla hodnocena pomocí nelineární regresní analýzy disolučních profilů.

*Závěry **práce 13** jsou následující:*

- Tablety se směsným suchým pojivem Disintequik™ MCC 25 uvolňují tramadol rychleji než tablety s látkou Prosolv® SMCC 90, neboť Disintequik™ MCC 25 obsahuje 75 % rozpustné α-laktosy monohydrátu. Formulace s látkou Disintequik™ MCC 25 dovolují řídit efektivně uvolňování tramadolu maximálně po dobu 8 hodin, formulace tablet s látkou Prosolv® SMCC 90 po dobu 12 hodin.
- Rychlost uvolňování tramadolu závisí na použitém viskozitním stupni hypromelosy, typ K4M uvolňuje léčivo rychleji. Rychlost uvolňování není ovlivněna pH média.
- Disoluční profily všech studovaných formulací vyhovují kinetickému modelu prvního řádu a Weibullovu modelu s vysokou hodnotou korelačního koeficientu v obou disolučních médiích. Korelační koeficient pro disoluční médium o pH 1,2 je u studovaných formulací v případě kinetického modelu prvního řádu v rozsahu 0,9768-0,9950, v případě Weibullova modelu 0,9859-0,9956. Korelační koeficient pro disoluční médium o pH 6,8 se pohybuje v případě kinetického modelu prvního řádu v rozsahu 0,9882-0,9931, v případě Weibullova modelu 0,9943-0,9970.

2.2.3. Směsná suchá pojiva v tabletách dispergovatelných v ústech

Směsná suchá pojiva nacházejí uplatnění i v tabletách dispergovatelných v ústech. Porovnání těchto produktů s fyzikálními směsmi odpovídajících složek anebo porovnání směsných suchých pojiv pro orodispergovatelné tablety mezi sebou navzájem se stalo další náplní mé práce.

14. MUŽÍKOVÁ J., NOVOTNÁ A., BARTOŠ M. A study of the combination of microcrystalline cellulose and mannitol in a co-processed dry binder and in a physical mixture for the use in orally disintegrating tablets. Acta Pol. Pharm. 2019, 76(2), 355-365.

Směsná suchá pojiva s obsahem cukerných alkoholů, především mannitolem, se používají také v tabletách dispergovatelných v ústech, jejichž důležitými vlastnostmi musí být dostatečná pevnost v kombinaci s rychlým rozpadem. Protože se tablety rozpadají v ústech a ne jako celek polykají, je nanejvýš vhodné, aby vyvolávaly příjemný pocit v ústech, který je většinou zajištěn sladkou chutí cukerných alkoholů a jejich negativním teplem rozpouštění, vyvolávajícím chladivý pocit [183-185, 208].

Cílem **práce** 14 bylo porovnat směsné suché pojivo Avicel® HFE-102 (90 % mikrokrystalické celulosy a 10 % mannitolu) s fyzikální směsí odpovídajících složek (Avicel® PH-102 + 10 % Pearlitol® 100SD) z hlediska tokových vlastností (sypnost, sypná a setřesná hustota, Hausnerův poměr), lisovatelnosti, citlivosti na mazadlo, pevnosti, doby rozpadu a oděru tablet [77, 193-196]. Výsledky byly také porovnávány se samotnou mikrokrystalickou celulosou pro přímé lisování Avicelem® PH-102. Suchá pojiva byla testována v kombinaci s dvěma mazadly a to stearanem hořečnatým a stearylfumarátem sodným v koncentraci 1 %. Dále byly připraveny i formulace s modelovým léčivem kyselinou askorbovou v koncentraci 25 %. Samotná suchá pojiva byla lisována při třech lisovacích silách a to 2, 2,5 a 3 kN. Směsi s mazadly a kyselinou askorbovou, kde bylo použito pouze mazadlo stearylfumarát sodný v koncentraci 1 %, byly lisovány lisovací silou 3 kN.

*Závěry **práce 14** jsou následující:*

- Tokové vlastnosti samotného směsného suchého pojiva Avicelu® HFE-102 a fyzikální směsi Avicelu® PH-102 a Pearlitolu® 100SD v poměru 9:1 jsou

srovnatelné a výrazně lepší než je tomu u Avicelu® PH 102. Mazadla zlepšují sypnost a stlačitelnost všech testovaných suchých pojiv. Nejvíce se toto projevuje u tabletovin obsahujících fyzikální směs suchých pojiv s oběma mazadly, které pak vykazují dle Hausnerova poměru nejlepší charakter toku a to dobrý tok. V případě tabletovin s kyselinou askorbovou se sypnost a stlačitelnost Avicelu® HFE-102 a fyzikální směsi opět snižuje a je prakticky stejná.

- Mezi hodnotami celkové energie lisování pro Avicel® HFE-102 a fyzikální směs není u lisovacích sil 2 a 2.5 kN statisticky významný rozdíl. Energie plastické deformace je vyšší v případě Avicelu® HFE-102, což se také projevuje vyšší pevností tablet z této látky. Toto je dáno pravděpodobně porézním povrchem sprejově sušeného produktu, který je výhodný pro mezi částicové interakce.
- Avicel® HFE -102 vykazuje mnohem menší citlivost na přídavek mazadel než fyzikální směs suchých pojiv a samotný Avicel®PH-102, přestože vykazuje nejvyšší hodnoty plasticity. Důvodem menší citlivosti na mazadlo je pravděpodobně sprejovým sušením navázaný mannitol na mikrokrystalické celulose, který blokuje vazebná místa pro mazadlo.
- Avicel® HFE -102 poskytuje pevnější tablety s nižším oděrem než fyzikální směs suchých pojiv a samotný Avicel®PH-102.
- Doba rozpadu tablet ze samotných suchých pojiv roste s lisovací silou. V případě lisovací síly 2 kN se nejrychleji rozpadají tablety z Avicelu® HFE-102 a Avicelu® PH-102, jejich doba rozpadu je do 30 s. V případě lisovacích sil 2.5 a 3 kN se tablety ze směsného suchého pojiva rozpadají nejdéle, přesto je jejich doba rozpadu do 1 min. Přídavek mazadel má na dobu rozpadu tablet různý vliv. U Avicelu® PH-102 se doba rozpadu tablet vlivem mazadel prodlužuje, u Avicelu® HFE-102 ji prodloužuje pouze přídavek hydrofobnějšího stearanu hořečnatého. V případě fyzikální směsi suchých pojiv se doba rozpadu vlivem mazadel výrazně zkracuje díky nižší pevnosti tablet. Přídavek kyseliny askorbové dobu rozpadu také výrazně zkracuje z důvodu její rozpustnosti ve vodě a nižší pevnosti tablet v případě formulací se všemi suchými pojivy. Nejkratší dobu rozpadu tablet s kyselinou askorbovou vykazuje formulace s fyzikální směsí suchých pojiv a to do cca 15 s, tablety s Avicelem® HFE-102 a Avicelem® PH-102 vykazují cca dvojnásobnou dobu rozpadu. Stále se však jedná o splnění limitu Českého lékopisu na dobu rozpadu tablet dispergovatelných v ústech, který je do 3 minut.

- Významnou výhodou směsného suchého pojiva Avicelu HFE-102 oproti fyzikální směsi odpovídajících suchých pojiv je lepší lisovatelnost, nižší citlivost na přídavek mazadel, vyšší pevnost a nižší oděr tablet.

3. Souhrn, závěry a možné směry dalšího výzkumu

Předložená habilitační práce je přehledem mé vědecké činnosti v oblasti technologie přímého lisování tablet. Hlavním cílem mé vědecké práce bylo studium pomocných látek pro přímé lisování tzv. suchých pojiv. Nejprve jsem se zabývala studiem individuálních suchých pojiv, na základě čehož vzniklo mnoho prací, jež byly zveřejněny v recenzovaném časopise Česká a slovenská farmacie. Později jsem přešla k vývojově novějším směsným suchým pojivům, která jsou pro výrobu tablet velmi perspektivními látkami, ale jejich použití v širším měřítku brání některé důvody popsané v úvodu práce. Jedním z důvodů je, že nejsou uvedeny v lékopisech. Vědecká práce v této oblasti, na které se podílím, může tuto skutečnost posunout a změnit, což se v současné době děje, neboť směsná suchá pojiva by měla být do budoucího lékopisu již začleněna. Zvýšení informovanosti o těchto látkách může dopomoci výrobcům tablet ke zhodnocení, zda by nebylo vhodné v daném případě směsné suché pojivo použít. Vývojově jsem směřovala od použití suchých a směsných suchých pojiv v tabletách s neřízeným uvolňováním k tabletám s uvolňováním řízeným, respektive k matricovým tabletám s prodlouženým uvolňováním léčiva, které lze připravit přímým lisováním. V poslední době jsem začala studovat i směsná suchá pojiva pro tablety dispergovatelné v ústech, které existují na trhu v podobě řady produktů. V této oblasti mám již určité výsledky shromážděny a ráda bych je opublikovala. První prací na toto téma je práce 14 uvedená v tomto spise.

Do budoucna bych ráda svou problematiku obohatila o vědeckou práci v oblasti potahovaných tablet, ať už klasických nebo matricových, kde chci primárně řešit otázku disolučního profilu léčiva nastavením kombinace různých pomocných látek. Téma potahovaných tablet je tématem v letošním roce již započatého postgraduálního studia Ing. Báry Doubkové, které jsem školitelkou. Ve spolupráci s kolegy z Katedry fyzikální chemie Fakulty chemicko technologické University Pardubice bych chtěla pracovat na technologii 3D tisku matricových tablet, které by byly porovnávány v jejich vlastnostech, především disolučním profilu léčiva, s tabletami připravenými metodou přímého lisování.

Dále se zde otevírá možnost prací v oblasti studia nových směsných suchých pojiv vyvinutých na naší katedře, kde je k dispozici laboratorní sprejová sušárna.

Moje vědecká činnost byla a pevně doufám, že bude i nadále, podpořena spoluprací s tuzemskými pracovišti, jako jsou již zmíněná Katedra fyzikální chemie (Doc. Ing. Alena Komersová Ph.D., Ing. Václav Lochař, Ph.D) a Katedra analytické chemie (Ing. Martin

Bartoš, CSc.) Fakulty chemicko technologické University Pardubice, dále Zentiva Group, a.s. (Ing. Tomáš Pekárek, Ph.D., Mgr. Daniel Pěček) Rozvíjí se také spolupráce s podnikem Dr. Müller Pharma, kde by se měly připravovat potahované tablety. V současné době probíhají také jednání o vědecké spolupráci s podnikem Teva Pharmaceutical Industries Ltd. (PharmDr. Tomáš Andrýsek, MBA). Ze zahraničních pracovišť je vhodné uvést spolupráci s VUT Bratislava (Prof. Ing. Marian Peciar, PhD.), s vývojovou laboratoří zaměřenou na disoluce SPS Pharmou v Orleans (Samir Haddouchi). Ráda bych se zapojila i do spolupráce s Prof. Dr. Martinem Kuentzem z Institutu farmaceutické technologie Univerzity aplikovaných věd a umění ve Švýcarsku.

4. Podíl předkladatele na vybraných komentovaných publikacích

Práce 1. MUŽÍKOVÁ J., NEPRAŠOVÁ M., FASCHINGBAUER H. Aglomerovaný monohydrát α-laktosy a bezvodá β-laktosa v přímém lisování tablet. Chem. Listy 2012, 106 (1), 36-40.

Podíl předkladatele: hlavní autor, korespondující autor, sepsání rukopisu

Práce 2. MUŽÍKOVÁ J., ŠINÁGLOVÁ P. Comparison of properties of tablets and energy profile of compaction of two spray-dried lactoses. Acta Pol. Pharm. – Drug Res. 2013, 70, 1, 129-135.

Podíl předkladatele: hlavní autor, korespondující autor, sepsání rukopisu

Práce 3. MUŽÍKOVÁ J., VYHLÍDALOVÁ B., PEKÁREK T. A study of micronized poloxamers as lubricants in direct compression of tablets. Acta Pol. Pharm. – Drug Res. 2013, 70(6), 1087-1096.

Podíl předkladatele: hlavní autor, korespondující autor, sepsání rukopisu

Práce 4. MUŽÍKOVÁ J., MUCHOVÁ S. KOMERSOVÁ A., LOCHAŘ V. Compressibility of tableting materials and properties of tablets with glycerylbehenate. Acta Pharm. 2015, 65 (1), 91-98.

Podíl předkladatele: hlavní autor, korespondující autor, hlavní podíl na sepsání rukopisu

Práce 5. MUŽÍKOVÁ J., HOLUBOVÁ K., KOMERSOVÁ A., LOCHAŘ V. Study of dual matrix tablets containing hypromellose of different viscisity degree and glyceryl dibehenate. Acta Pol. Pharm. 2016, 73(2), 461-468.

Podíl předkladatele: hlavní autor, korespondující autor, hlavní podíl na sepsání rukopisu

Práce 6. MUŽÍKOVÁ J., NOVÁKOVÁ P. A study of the properties of compacts from silicified microcrystalline celluloses. Drug Dev. Ind. Pharm. 2007, 33(7), 775-781.

Podíl předkladatele: hlavní autor, korespondující autor, sepsání rukopisu

Práce 7. MUŽÍKOVÁ J., LOUŽENSKÁ M., PEKÁREK T. A study of compression process and properties of tablets with microcrystalline cellulose and colloidal silicon dioxide. Acta Pol. Pharm. 2016, 73(5), 1259-1265.

Podíl předkladatele: hlavní autor, korespondující autor, sepsání rukopisu

Práce 8. MUŽÍKOVÁ J., EIMEROVÁ I.: A study of the compaction process and the properties of tablets made of a new co-processed starch excipient. Drug Dev. Ind. Pharm. 2011, 37(5), 576-582.

Podíl předkladatele: hlavní autor, korespondující autor, sepsání rukopisu

Práce 9. MUŽÍKOVÁ J., SRBOVÁ A., SVAČINOVÁ P. A study of a novel coprocessed dry binder composed of α-lactose monohydrate, microcrystalline cellulose and corn starch. Pharm. Dev. Tech. 2017, 22 (8), 964 – 971.

Podíl předkladatele: hlavní autor, korespondující autor, hlavní podíl na sepsání rukopisu

Práce 10. MUŽÍKOVÁ J., HÁVOVÁ Š., ONDREJČEK P., KOMERSOVÁ A., LOCHAŘ V. A study of tablets with a co-processed dry binder containing hypromellose and α-lactose monohydrate. J. Drug Del. Sci. Tech. 2014, 24(1), 100-104.

Podíl předkladatele: hlavní autor, korespondující autor, hlavní podíl na sepsání rukopisu

Práce 11. MUŽÍKOVÁ J., KOMERSOVÁ A., LOCHAŘ V., VILDOVÁ L, VOŠOUSTOVÁ B., BARTOŠ M.: Comparative evaluation of the use of dry binders in a physical mixture or as a coprocessed dry binder in matrix tablets with extended drug release. Acta Pharm. 2018, 68(3), 295-311.

Podíl předkladatele: hlavní autor, korespondující autor, hlavní podíl na sepsání rukopisu

Práce 12. MUŽÍKOVÁ J., KUBÍČKOVÁ A. A Study of Compressibility of Directly Compressible Tableting Materials Containing Tramadol Hydrochloride. Acta Pharm. 2016, 66 (3), 433-441.

Podíl předkladatele: hlavní autor, korespondující autor, sepsání rukopisu

Práce 13. KOMERSOVÁ A., LOCHAŘ V., MYSLÍKOVÁ K., MUŽÍKOVÁ J. BARTOŠ M. Formulation and dissolution kinetics study of hydrophilic matrix tablets with tramadol hydrochloride and different co-processed dry binders, Eur. J. Pharm. Sci. 2016, 95 (December), 36-45.

Podíl předkladatele: nastavení formulací, příprava tablet pro disoluční studie, podíl na sepsání rukopisu

Práce 14. MUŽÍKOVÁ J., NOVOTNÁ A., BARTOŠ M. A study of the combination of microcrystalline cellulose and mannitol in a co-processed dry binder and in a physical mixture for the use in orally disintegrating tablets. Acta Pol. Pharm. 2019, 76(2), 355-365.

Podíl předkladatele: hlavní autor, korespondující autor, sepsání rukopisu

5. Seznam dalších publikovaných vědeckých prací

A. Práce v časopisech s Impakt faktorem:

Komersová A., Lochař V., Myslíková K., Mužíková J., Bartoš M. The effect of co-processed dry binder with microcrystalline cellulose on release of verapamil hydrochloride from hydrophilic matrix tablets. Acta Pol Pharm. 2018, 75(5), 1223-1231.

Mužíková J., Neprašová M. Studium přímo lisovatelných tabletovin a tablet s dvěma typy Carbopol® polymeru. Chem. Listy 2014, 108(3), 237-241.

Mužíková J., Holubová K. Nová směsná suchá pojiva na bázi laktosy v přímém lisování tablet. Chem. Listy 2013, 107(1), 66-70.

B. Práce v recenzovaném časopise Česká a slovenská farmacie:

Mužíková J., Šináglová P. A study of a new co-processed dry binder based on spray-dried lactose and microcrystalline cellulose. Čes. slov. Farm. 2013, 62(3), 127-131.

Mužíková J., Muchová S. A study of a co-processed dry binder composed of microcrystalline cellulose and glycerol monostearate. Čes. slov. Farm. 2012, 61(5), 229-233.

Mužíková J., Mašatová P. Prosolv® Easytab as a new multifunctional co-processed dry binder: A study of the properties of tablets and energy evaluation of the compaction process. Čes. slov. Farm. 2011, 60 (4), 182 – 188.

Mužíková J., Pavlasová V. Energy evaluation of the compaction process of directly compressible isomalt. Čes. slov. Farm. 2011,60(1), 11 – 16.

Mužíková J., Zemanová E. A study of the compaction process and the properties of tablets from two types of directly compressible sorbitol. Čes. slov. Farm. 2010, 59(2), 59-66.

Mužíková J., Pavlasová V. Studies of the properties of tablets from directly compressible isomalt. Čes. slov. Farm. 2009, 58(4), 172-178.

Mužíková J., Lišková S. A study of the properties of compacts from directly compressible fructose. Čes. slov. Farm. 2009, 58(1), 14-20.

Mužíková J., Komínková H. A study of the properties of tablets from two types of directly compressible xylitol. Čes. slov. Farm. 2008, 57(4) 170-176.

Mužíková J., Balhárková J. A study of the properties of tablets made of directly compressible maltose. Čes. slov. Farm. 2008, 57(1), 21-27.

Mužíková J., Zvolánková J. A study of the properties of tablets from coprocessed dry binders composed of α-lactose monohydrate and different types of cellulose. Čes. slov. Farm. 2007, 56(6), 269-275.

Mužíková J., Vajglová J. A study of the properties of tablets from the mixtures of directly compressible starch and directly compressible lactitol. Čes. slov. Farm. 2007, 56(4), 183-189.

Mužíková J.., Moučková E. Studium vlastností tablet z přímo lisovatelného škrobu a jeho směsí s přímo lisovatelnou laktosou. Čes. slov. Farm. 2006, 55(5), 236-241.

Mužíková J. A Studium vlastností tablet ze směsí dvou velikostních stupňů α-laktosy monohydrátu a mikrokrystalické celulosy. Čes. slov. Farm. 2006, 55(2), 72-77.

Mužíková J., Páleník L. Studium vlastností výlisků ze směsného suchého pojiva na bázi α-laktosy monohydrátu a mikrokrystalické celulosy. Čes. slov. Farm. 2005, 54(3), 118-122.

Mužíková J., Vinklarová Š. Studium směsných suchých pojiv z přímo lisovatelných laktos a mikrokrystalické celulosy. Čes. slov. Farm. 2004, 53 (5), 264-267.

Mužíková J., Hájková P., Vinlklarová Š. Studium pevnosti výlisků ze směsných suchých pojiv složených z práškové celulosy a přímo lisovatelné laktosy. Čes. slov. Farm. 2004, 53(4), 183-186.

Mužíková J. Studium lisovatelnosti přímo lisovatelné formy laktitolu. Čes. slov. Farm. 2003, 52(5), 241-243.

Mužíková J., Horáček J. Suchá pojiva Vivapur 102, Vivapur 12 a vliv stearanu hořečnatého na pevnost tablet z těchto látek. Čes. slov. Farm. 2003, 52(4), 176-180.

Mužíková J. Vliv stearanu hořečnatého na pevnost tablet v tahu ze suchého pojiva Prosolv SMCC 90. Čes. slov. Farm. 2002, 51(1), 41-43.

Mužíková J. Pevnost výlisků z Avicelu PH 102 a Avicelu PH 301 a její ovlivnění stearanem hořečnatým. Čes. slov. Farm. 2001, 50(2), 92-94.

Mužík M., Mužíková J. Vliv stearanu hořečnatého na vnitřní poruchovost tablet z Avicelu PH 101. Čes. slov. Farm. 2000, 49(3), 147-149.

Mužík M., Mužíková J. Vliv lisovacího tlaku na vnitřní poruchovost tablet ze Sepistabu ST 200. Čes. slov. Farm. 1994, 43(6), 292-294.

Mužík M., Mužíková J. Srovnání průměrných hodnot mezí pevnosti v tahu objemově rozdílných tablet připravených identickým lisovacím tlakem. Čes. slov. Farm. 1993, 42(3), 117-120.

Mužík M., Mužíková J. Použití škrobu jako nosiče barevného tónu pro barvení tablet při přímém lisování. Čes. slov. Farm. 1993, 42(4), 167-169.

6. Literatura

1. RALPH F. SHANGRAW R. F.: Compressed tablets by direct compression, In: Lieberman H. A., Lachman L., Somwartz J. B. eds., Pharmaceutical dosage forms-Tablets, 2 nd Edition, Vol. 1 Revised and Expanded, 1989, 195-228.

2. BOLHUIS, G. K., CHOWHAN, Z. T.: Materials for direct compaction In: ALDERBORN, G., NYSTRÖM, CH. eds. Pharmaceutical powder compaction technology. New York, Basel and Hongkong: Marcel Dekker, Inc., 1996, 14, 419-500.

3. CARLIN, B. A. C.: Direct compression and the role of filler-binders. In: AUGSBURGER, L. L., HOAG, S. W. eds. Pharmaceutical dosage forms: Tablets. USA: Informa Healthcare, 2008. 3rd Ed., 2, 173-216.

4. ARMSTRONG, N. A.: Tablet manufacture by direct compression. In: SWARBRICK J. ed. Encyclopedia of pharmaceutical technology. Informa Healthcare USA, Inc. New York, 2007, 3rd Ed., 3673-3682.

5. BOLHUIS, G. K., DE WAARD, H.: Compaction properties of directly compressible materials. In: CELIK, M., ed., Pharmaceutical powder compaction technology. USA:

Informa Healthcare, 2011. 2nd Ed., 8, 143-204.

6. BOLHUIS, G. K., ARMSTRONG, N. A.: Excipients for direct compaction – an update. Pharm. Dev. Technol. 2006, 11 (1), 111-124.

7. JIVRAJ, M., MARTINI L. G., THOMSON, C. M.: An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets, Pharm. Sci. Technol. Today 2000, 3(2), 58-63.

8. GOHEL, M. C., JOGANI, P. D.: A review of co-processed directly compressible excipients. J Pharm Pharmaceut Sci. 2005, 8 (1), p. 76-93.

9. SHANGRAW, R. F., DAMARES, D. A.: A survey of current industrial practies in the formulation and manufacture of tablets and capsules. Pharm. Technol. 1993,17 (1) 32-44.

10. LIESBETH M.: Direct Compression Versus Granulation. Pharm. Technol. Europe 2011, 23 (3).

11. JAROSZ P. J., PARROT E. L.: Effect of lubricants on tensile strenghts of tablets. Drug Dev. Ind. Pharm. 1984, 10 (2), 259-273.

12. BOLHUIS, G. K., HÖLZER, A. W. Lubrication issues in direct compaction. In: CELIK M., ed. Pharmaceutical powder compaction technology, Informa Healthcare USA, 2011, 2nd ed., 9, 205 – 234.

13. MUŽÍKOVÁ J., LOUŽENSKÁ M., PEKÁREK T.: A study of compression process and properties of tablets with microcrystalline cellulose and colloidal silicon dioxide. Acta Pol. Pharm. 2016, 73 (3), 1259-1265.

14. ALLAMNENI N., SURESH J. N.: Co-processed excipients as a new generation excipients with multifunctional activities: An overview, IJPRJ 2014, 4(1), 22-25.

15. SNYDER H. E., LECHUGA-BALLESTEROS D.: Spray drying: theory and pharmaceutical applications. In: AUGSBURGER, L. L., HOAG, S. W. eds. Pharmaceutical dosage forms: tablets. 3rd ed. Vol. 1, New York: Informa Healtcare USA, Inc., 2008, 7, 227-260.

16. GOHEL M. C., PARIKH R. K., STAVAN A. N.: Spray drying: a review. Pharmainfo.net [online]. 2009 [cit. 2012-01-23] 7 (5), dostupné na: www.pharmainfo.net/reviews/spray-druing-review.

17. PATEL R. P., PATEL M. P., SUTHAR A. M.: Spray drying technology: an overview Ind. J. Sci. Technol. 2009, 2 (10), 44-47.

18. ROJAS J., URIBE Y., ZULUAGA A.: Powder and compaction characteristics of pregelatinized starches. Pharmazie 2012, 67 (6), 513-517.

19. VAN DER VOORT MAARSCHALK K., BOLHUIS G. K.: Improving properties of materials for direct compaction. Pharm.Technol. 1999, 23 (5), 34-42.

20. OLMO G. I., GHALY E. S.: Evaluation of Two Dextrose-Based Directly Compressible Excipients, Drug Dev. Ind. Pharm. 1998, 24(8), 771-778.

21. OLMO G. I., GHALY E. S.: Compressional Characterization Two Dextrose-Based Directly Compressible Excipients Using an Instrumented Tablet Press. Pharm. Dev. Tech. 1999, 4(2), 221-231.

22. JRS Pharma: Emdex® Brochure. [cit. 2018-08-03], dostupné na: https://www.jrspharma.com/pharma-wAssets/docs/brochures/emdex-gb-1609.pdf

23. MC LAUGHLIN P.: Fructose. IN: SHESKEY P. J., COOK W. G., CABLE C. G. eds. Handbook of pharmaceutical excipients. 8 th Ed., Pharmaceutical Press London and American Pharmaceutical Association Washington, 2017, 383-386.

24. QUINN M. E.: Fructose and Pregelatinized Starch, Coprocessed. In: SHESKEY P. J., COOK W. G., CABLE C. G. eds. Handbook of pharmaceutical excipients. 8 th Ed., Pharmaceutical Press London and American Pharmaceutical Association Washington, 2017, 386-387.

25. SPI Pharma: Advantose® FS 95. Product sales bulletin, Fir. lit., [cit. 2018- 08-21], dostupné na: https://www.spipharma.com/en/products/functional-excipients/advantose-fs95/

26. MUŽÍKOVÁ J., LIŠKOVÁ S.: A study of the properties of compacts from directly compressible fructose. Čes. Slov. Farm. 2009, 58 (1), 14-20.

27. RIZZUTO, A. B. et al.: Modification of the sucrose crystal structure to enhance pharmaceutical properties of excipients and drug substances. Pharm. Tech. 1984, 8 (9), 32- 39.

28. AHJEL S. W., LUPULIA D.: Directly compressible adjuvants a pharmaceutical approach. Farmacia 2008, 56 (6), 591 – 599.

29. TYE C. K.: Maltose. In: SHESKEY P. J., COOK W. G., CABLE C. G. eds. Handbook of pharmaceutical excipients. 8 th Ed., Pharmaceutical Press London and American Pharmaceutical Association Washington, 2017, 581-582.

30. BOWE K. E., BILLIG J. L., SCHWARTZ J. B.: Crystalline maltose. A direct compression pharmaceutical excipient. Pharm. Technol. Eur. 1998, 10 (5), 34-40.

31. SPI Pharma: Advantose® 100. Product sales bulletin. Fir. lit., [cit. 2018-08-21], dostupné na: https://www.spipharma.com/en/products/functional-excipients/advantose-100/

32. MUŽÍKOVÁ J., BALHÁRKOVÁ J.: A study of the properties of tablets made of directly compressible maltose. Čes. Slov. Farm. 2008, 57 (1), 21-27.

33. PENZ F. K., ZELEZNIK J. A.: Lactose monohydrate. In: SHESKEY P. J., COOK W. G., CABLE C. G. eds. Handbook of pharmaceutical excipients. 8 th Ed., Pharmaceutical Press London and American Pharmaceutical Association Washington, 2017, 513-519.

34. ILIĆ I., KÁSA P. Jr. et al.: The compressibility and compactibility of different types of lactose. Drug Dev. Ind. Pharm. 2009, 35 (10) 1271-1280.

35. VAN KAMP, H. V., BOLHUIS G. K., et al.: Studies on tableting properties of lactose. IV. Dissolution and disintegration properties of different types of crystalline lactose. Int. J. Pharm. 1986, 28 (2-3), 229-238.

36. PENZ F. K., ZELEZNIK J. A.: Lactose, spray dried. In: SHESKEY P. J., COOK W. G., CABLE C. G. eds. Handbook of pharmaceutical excipients. 8 th Ed., Pharmaceutical Press London and American Pharmaceutical Association Washington, 2017, 527-530.

37. ARMSTRONG N. A., LOWNDES D. H. L.: The use of mixtures of spray dried lactose and microcrystalline cellulose as direct compression diluents. Int. J. Pharm.Tech. Prod. Mfr. 1984, 5.(3), 11-14.

38. MUŽÍKOVÁ J., ŠINÁGLOVÁ P.: Comparison of properties of tablets and energy profile of compaction of two spray-dried lactoses. Acta Pol. Pharm. 2013, 70(1) 129-135.

39. Meggle Excepients & Technologie FlowLac®. Firemní lit. [cit. 2018-08-25], dostupné na: https://www.meggle-pharma.com/en/lactose/10-flowlac-100.html

40. DMV- Fonterra Excipients, Directly compressible lactose. Firemní lit. 2010 [cit. 2012 01-25], dostupné na: http://www.dfepharma.com/.

41. Meggle – Pharma: Tabletosse®. Technical brochure. Firemní lit. [cit. 2018-08-12], dostupné na: https://www.meggle-pharma.com/en/lactose/7-tablettose-80.html

42. MUŽÍKOVÁ J., NEPRAŠOVÁ M., FASCHINGBAUER H.: Aglomerovaný monohydrát α-laktosy a bezvodá β-laktosa v přímém lisování tablet. Chem. Listy 2012, 106(1), 36-40.

43. PENZ F. K., ZELEZNIK J. A. Lactose, anhydrous. In: SHESKEY P. J., COOK W. G., CABLE C. G. eds. Handbook of pharmaceutical excipients. 8 th Ed., Pharmaceutical Press London and American Pharmaceutical Association Washington, 2017, 506 - 512.

44. SHUKLA A. J., PRICE, A. C.: Efect of Moisture Content on Compression Properties of Directly Compressible High Beta-Content Anhydrous Lactose, Drug Dev Ind Pharm. 1991, 17(15), 2067 - 2081.

45. QUINN M. E.: Mannitol. In: SHESKEY P. J., COOK W. G., CABLE C. G. eds. Handbook of pharmaceutical excipients. 8 th Ed., Pharmaceutical Press London and American Pharmaceutical Association Washington, 2017, 583-587.

46. BOLHUIS G. et al.: Polyols as filler-binders for disintegrating tablets prepared by direct compaction. Drug Dev. Ind. Pharm 2009, 35(6), s. 671-677.

47. WASTERMARCK S.: Use of mercury porosimetry and nitrogen adsorption in characterisation of the pore structure of mannitol and microcrystalline celulose powders, granules and tablets. Disertační práce, Univerzita Helsinki, 2000, 1-60.

48. DEBORD, B. et al. Study of different crystalline forms of mannitol: comparative behaviour under compression. Drug Dev. Ind. Pharm. 1987, 13(9), 1533-1546.

49. SPI Pharma Mannogem® Mannitol Fir.Lit. 2018, [cit. 2018-08-01], dostupné na:

https://www.spipharma.com/en/products/functional-excipients/mannogem-mannitol/

50. Roquette: Pearlitol® SD Mannitol. Fir. Lit. 2018, [cit. 2018-08-01], dostupné na:

https://www.roquette.com/pharma-pearlitol-sd

51. SHUR J.: Sorbitol. In: SHESKEY P. J., COOK W. G., CABLE C. G. eds. Handbook of pharmaceutical excipients. 8 th Ed., Pharmaceutical Press London and American Pharmaceutical Association Washington, 2017, 906-910.

52. DU ROSS, J. W.: Modification of the crystalline structure of sorbitol and its effect on

tableting characteristics. Pharm. Technol.1984, September, 42-53.

53. SCHMIDT P. C.: Tableting characteristics of sorbitol. Pharm. Technol. 1983, November, 65-74.

54. SPI Pharma: Sorbitab® SD Spray dried sorbitol. Fir. Lit. [cit. 2007-11-02], dostupné na:

http://www.spipharma.com/Products Folder/SD250_SD500/SD250_SD500.html

55. MUŽÍKOVÁ J, ZEMANOVÁ E.: A study of the compaction proces and the properties of tablets from two types of directly compressible sorbitol. Čes. Slov. Farm. 2010, 59(2), 59-66.

56. Roquette: Neosorb® Sorbitol powder. Fir. Lit. [cit. 2018-08-02], dostupné na: https://www.roquette.com/pharma-neosorb-sorbitol-powder

57. BOND M.: Xylitol. In: SHESKEY P. J., COOK W. G., CABLE C. G. eds. Handbook of pharmaceutical excipients. 8 th Ed., Pharmaceutical Press London and American Pharmaceutical Association Washington, 2017, 1033-1036.

58. GARR J. S. M., RUBINSTEIN M. H. Direct compression characteristics of xylitol. Int. J. Pharm. 1990, 64 (2-3), 223-226.

59. MORRIS L. E., MOORE J. C., SCHWARTZ J. B. Characterization and performance of a new direct compression excipient for chewable tablets: Xylitab®. Drug Dev. Ind. Pharm. 1996, 22(9 -10), 925–932.

60. Danisco: Excipients. 2005, Fir. lit. [cit. 2008-02-26], dostupné na:

http://www.danisco.com/cms/connect/corporate/products%20and%20services/pharm

a%20and%20healthcare/dietary%20supplements/excipients/excipients_en.htm

61. MUŽÍKOVÁ J, KOMÍNKOVÁ H.: A study of the properties of tablets from two types of directly compressible xylitol. Čes. Slov. Farm. 2008, 57(4), 170-176.

62. QUINN M. E.: Lactitol. In: SHESKEY P. J., COOK W. G., CABLE C. G. eds. Handbook of pharmaceutical excipients. 8 th Ed., Pharmaceutical Press London and American Pharmaceutical Association Washington, 2017, 504-506.

63. ARMSTRONG N. A.: Direct-compression characteristics of granulated lactitol. Pharm. Technol. 1998, April, 84 – 92.

64. MUŽÍKOVÁ, J.: Studium lisovatelnosti přímo lisovatelné formy laktitolu. Čes. Slov. Farm. 2003, 52 (5), 241 – 243.

65. Danisco: Lactitol. Fir. lit., [cit. 2018-08-26], dostupné na:http://www.danisco.com/cms/connect/corporate/products%20and%20services/focus%20areas/health%20and%20nutrition/by%20ingredient/lactitol/lactitol_en.htm

66. FRITZSCHING B., LUHN O, SCHOCH A.: Isomalt. In: SHESKEY P. J., COOK W. G., CABLE C. G. eds. Handbook of pharmaceutical excipients. 8 th Ed., Pharmaceutical Press London and American Pharmaceutical Association Washington, 2017, 487-490.

67. BENEO - Palatinit GmbH.: galenIQ™ - Sweet tasting filler-binder. Fir.lit. [cit. 2018-08-20], dostupné na: https://www.beneo.com/wp-content/uploads/2018/10/beneo-brochure-galeniq_brochure_en_201810v1_web.pdf

68. BOLHUIS J. K., ENGELHART J. J. P.,EISSENS A. C.: Compaction properties of isomalt. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2009, 72 (3), 621-625.

69. NDINDAYINO, F., HENRIST, D., KIEKENS, F., VERVAET, C., REMON, J. P.: Characterization and evaluation of isomalt (Palatinit®) performance in direct compression Int. J. Pharm. 1999, 189 (1), 113-124.

70. NDINDAYINO, F., HENRIST, D., KIEKENS, VAN DEN MOOTER, G., VERVAET, C., REMON, J. P.: Direct compression properties of melt-extruded isomalt. Int. J. Pharm. 2002, 235 (1-2), 149-157.

71. MUŽÍKOVÁ J., PAVLASOVÁ V.: Studies of the properties of tablets from directly compressible isomalt. Čes. Slov. Farm. 2009, 58 (4), 172-178.

72. MUŽÍKOVÁ J., PAVLASOVÁ V.: Energy evaluation of the compaction process of directly compressible isomalt. Čes. Slov. Farm. 2011, 60 (1), 11 – 16.

73. RATNAYAKE W. S., JACKSON D. S.: Starch gelatinization. Adv Food Nutr Res 2009, 55, 221-68.

74. KIBBE A. H.: Starch , pregelatinized. In: SHESKEY P. J., COOK W. G., CABLE C. G. eds. Handbook of pharmaceutical excipients. 8 th Ed., Pharmaceutical Press London and American Pharmaceutical Association Washington, 2017, 924-928.

75. Colorcon: Starch 1500®, Technical Bulletin: Starch 1500®, Firm. Lit. 2016, [cit. 03-31- 2016], dostupné z: http://www.colorcon.com/literature/marketing/ex/Starch%201500/Tech%20Bulletin_Starch1500_properties.pdf

76. SARKAR S., OOI S. M., LIEW C. V, HENG P. W. S.: Influence of rate of force application during compression on tablet capping. J. Pharm. Sci. 2015, 104 (4), 1319-1327.

77. BOS CE, BOLHUIS GK, VAN DOORNE H, LERK CF. Native starch in tablet formulations: properties on compaction. Pharm Weekbl Sci 1987, 9(5), 274-282.

78. MUŽÍKOVÁ J., MOUČKOVÁ E.: Studium vlastností tablet z přímo lisovatelného škrobu a jeho směsi s přímo lisovatelnou laktosou. Čes. Slov. Farm. 2006, 55 (5), 236-241.

79. Roquette: Lycatab® C, Technical brochures, Firm. Lit. 2016, [cit. 2016-03- 31], dostupné z: http://www.roquette-pharma.com/media/flipbook/Lycatab_C-Lycatab_C-LM/index.html

80. MITREVEJ A., SINCHAIPANID N., FAROONGSARNG D.: Spray-Dried Rice Starch: Comparative Evaluation of Direct Compression Fillers. Drug Dev. Ind. Pharm. 1996, 22 (7), 587-594.

81. HSU S. H., TSAI T. H., CHUO W. H., CHAM T. M.: Evaluation of Era-Tab as a Direct Compression Excipient. Drug Dev. Ind. Pharm. 2008, 23 (7), 711 – 716.

82. BOS C. E., BOLHUIS G. K., LERK C. F., DUINEVELD C. A. A.: Evaluation of modified rice starch, a new excipient for direct compression. Drug Dev. Ind. Pharm. 1992, 18 (1), 93-106.

83. HELMIS M., MOHAMAD B., KUMPUGDEE-VOLLRATH M.: Influence of Several Excipients on Drug Release of Tablets Containing Resveratrol. M J Phar. 2016, 1(2), 1-7.

84. MUŽÍK M., MUŽÍKOVÁ J.: Vliv lisovacího tlaku na vnitřní mechanickou poruchovost tablet ze Sepistabu ST 200. Čes. a Slov. Farm. 1994, 43 (6), 292-294.

85. SANGHVI P. P., COLINS CH., SHUKLA A. J.: Evaluation of Preflo® Modified Starches as New Direct Compression Excipients. I. Tabletting Characteristics. Pharm. Res. 1993, 10 (11), 1597-603.

86. KORHONEN O., RAATIKAINEN P., HARJUNEN P., NAKARI J., SUIHKO E., PELTONEN S., VIDGREN M. PARONEN P.: Starch Acetates - Multifunctional Direct Compression Excipients. Pharm. Res. 2000, 17 (9), 1138 – 1143.

87. RAATIKAINEN P., KORHONEN O., PELTONEN S.: Acetylation Enhances the Tabletting Properties of Starch. Drug Dev. Ind. Pharm.2002, 28 (2), 165-175.

88. QUINN M. E., SUN C. C.: Cellulose microcrystalline. In: SHESKEY P. J., COOK W. G., CABLE C. G. eds. Handbook of pharmaceutical excipients. 8 th Ed., Pharmaceutical Press London and American Pharmaceutical Association Washington, 2017, 194-198.

89. THOORENS, G., KRIER, F., LECLERCQ, B., CARLIN, B., EVRARD, B.: Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment - A review. Int J Pharm, 2014, 473 (1), 64-72.

90. FMC Corporation: Avicel® PH, Fir. lit., 1994.

91. MUŽÍKOVÁ J.: Pevnost výlisků z Avicelu PH 102 a Avicleu PH 301 a její ovlivnění stearanem hořečnatým. Čes. Slov. Farm. 2001, 50 (2), 95-99.

92. MUŽÍKOVÁ J., HORÁČEK J.: Suchá pojiva 102, Vivapur 12 a vliv stearanu hořečnatého na pevnost tablet z těchto látek. Čes. Slov. Farm. 2003, 52 (4), 181-185.

93. Blanwer: Microcrystaline Cellulose, Technical Bullentin MC-22, Firm. lit. 2010

94. Chemopharma: Comprecel®. [cit. 2018-08-13], dostupné na: http://www.chemopharma.com/product/Comprecel

95. JRS Pharma: Vivapur®. Fir. Lit. 2018, [cit. 2018-08-13], dostupné na: https://www.jrspharma.com/pharma_en/products-services/excipients/binders/emcocel.php

96. PODCZECK F.: Cellulose, Powderd. In: SHESKEY P. J., COOK W. G., CABLE C. G. eds. Handbook of pharmaceutical excipients. 8 th Ed., Pharmaceutical Press London and American Pharmaceutical Association Washington, 2017, 194-198.

97. SHUKLA J. H., MAUIH S. Z., MENDES R. W.: Evaluation of powdered cellulose as a direct compression carrier. Drug Dev. Ind. Pharm. 1980, 6(2), 161-176.

98. JRS Pharma: Arbocel®. Fir. Lit. 2018, [cit. 2018-08-13], dostupné na: https://www.jrspharma.com/pharma_en/products-services/excipients/fillers/functional-fillers-arbocel.php

99. MUŽÍKOVÁ J., HÁJKOVÁ P., VINKLAROVÁ Š.: Studium pevnosti výlisků ze směsných suchých pojiv složených z práškové celulosy a přímo lisovatelné laktosy. Čes. slov. Farm. 2004, 53(4), 183-186.

100. WEI S., KUMAR V., Banker G. S.: Phosphoric acid mediated depolymerization and decrystallizationof cellulose preparation of low crystallinity cellulose – a new pharmaceutical excipient. Int. J. Pharm. 1996, 142(2), 175-181.

101. KOTHARI S. H., KUMAR V., BANKER G. S.: Comparative evaluations of powder and mechanical properties of low crystallinity celluloses, microcrystalline celluloses and powdered celluloses. Int. J. Pharm. 2002, 232(1-2), 69-80.

102. JRS Pharma: Compactrol®. Fir. Lit. 2018, [cit. 2018-08-13], dostupné na: https://www.jrspharma.com/pharma_en/products-services/excipients/fillers/compactrol.php

103. FISCHER, E.: Calcium Phosphate Excipients in the Pharmaceutical Industry. Speech heldat the CPhI- Exhibition on Milan. Sept. 1991.

104. MORETON R. C.: Calcium phosphate, dibasic dihydrate. In: SHESKEY P. J., COOK W. G., CABLE C. G. eds. Handbook of pharmaceutical excipients. 8 th Ed., Pharmaceutical Press London and American Pharmaceutical Association Washington, 2017, 149-152.

105. LANDÍN M., MARTÍNEZ-PACHECO R., GÓMEZ-AMOZA J. L., SOUTO C., CONCHEIRO A., and ROWE R. C. The effect of country of origin on the properties of dicalcium phosphate dihydrate powder. Int. J. Pharm. 1994, 103(1), 9-18.

106. LANDÍN M., MARTÍNEZ-PACHECO R., GÓMEZ-AMOZA J. L., SOUTO C., CONCHEIRO A., and ROWE R. C.: Dicalcium phosphate dihydrate for direct compression: Characterization and intermanufacturer variability. Int. J. Pharm. 1994, 109(1), 1-8.

107. JRS Pharma: Emcompress®. Fir. Lit. 2018, [cit. 2018-08-13], dostupné na: https://www.jrspharma.com/pharma-wAssets/docs/brochures/EMCOMPRESS.pdf

108. HENDRICKS I.: Calcium phosphate, Tribasic. In: SHESKEY P. J., COOK W. G., CABLE C. G. eds. Handbook of pharmaceutical excipients. 8 th Ed., Pharmaceutical Press London and American Pharmaceutical Association Washington, 2017, 152-154.

109. MORETON R. C.: Calcium phosphate, dibasic anhydrous. In: SHESKEY P. J., COOK W. G., CABLE C. G. eds. Handbook of pharmaceutical excipients. 8 th Ed., Pharmaceutical Press London and American Pharmaceutical Association Washington, 2017, 146-148.

110. GOTO K., SUNADA H., DANJO K.: Pharmaceutical evaluation of multipurpose excipients for direct compressed tablet manufacture comparisons of the capabilities of multipurpose excipients with those in general use. Drug Dev. Ind. Pharm. 1999, 25(8), 869- 878.

111. MARWAHA M., SANDHU D., MARWAHA R. K.: Coprocessing of excipients: a review on excipient development for improved tabletting performance. Int J Appl Pharma 2010, 2(3), 41-47.

112. CHOUGULE A. S., DIKPATI A., TRIMBAKE T. Formulation Development Techniques of Co-processed Excipients. JAPS, 2012, 2(2), 231-249.

113. NACHAEGARI S. K., BANSAL A. K.: Coprocessed Excipients for Solid Dosage Forms. Pharm Tech, January 2004, 28(1), 52-64.

114. GUPTA P., NACHAEGARI S. T., BANSAL A. K.: Improved excipients functionality by Coprocessing. In: KATDARE A., CHANBAL M. V. eds. Excipient development for Pharmaceutical, Biotechnology and Drug Delivery systems. Informa Healthcare USA, Inc., 2006, 109-126.

115. VAN DER VOORT MARSCHALK K., BOLHUIS G. K. Improving properties of materials for direct compaction. Pharm. Technol. 1999, 23 (5), 34-42.

116. ALLAMNENI N., J. N. SURESH J. N.: Co-processed excipients as a new generation excipients with multifunctional activities: An overview, IJPRJ, 2014, 4(1), 22-25.

117. SAHA, S., SHAHIWALA A. F.: Multifunctional coprocessed excipients for improved tabletting performance. Expert Opin. Drug Deliv., 2009, 6(2),197-208.

118. NACHAEGARI S. K., BANSAL A. K.: Coprocessed excipients for solid dosage forms, Pharm. Tech. 2004, 28 (1), 52 - 64.

119. Meggle Excipients & Technologie. Technical Brochure MicroceLac®100. Firemni literatura. [cit. 2018-08-25], dostupné na: http://www.meggle-pharma.com/en/lactose/13-microcelac-100.html

120. Kerry: Product document. Disintequik™ MCC 25. Firemní literatura [cit. 2018-08-25], dostupné na:http://www.sheffieldbioscience.com/disintequik MCC25/

121. GAR, J. S. M., RUBINSTEIN, M. H.: Compaction properties of cellulose-lactose direct-compression excipient. Pharm. Tech. Int. 1991,15 (4), 24-27.

122. KATHPALIA H., JOGI K.: Co-processed excipients – A review. Workl J. Pharm. Res. 2014, 3 (3), 3863-3885.

123. PENZ F. A., ZELZNIK J.: A. Lactose monohydrate and microcrystalline cellulose, coprocessed. In: SHESKEY P. J., COOK W. G., CABLE C. G. eds. Handbook of pharmaceutical excipients. 8 th Ed., Pharmaceutical Press London and American Pharmaceutical Association Washington, 2017, 521-522.

124. MICHOEL A., ROMBAUT P., VERHOYE A.: Comparative evaluation of co-processed lactose and microcrystalline cellulose with their physical mixtures in the formulation of folic acid tablets, Pharm. Dev. Technol. 2002, 7 (1), 79-87.

125. SUMIT S., ALIASGAR F. S.: Multifunctional coprocessed excipients for improved tabletting performance. Expert Opin. on Drug Deliv. 2009, 6 (2) 197-208.

126. MUŽÍKOVÁ J., PÁLENÍK L.: Studium vlastností výlisků ze směsného suchého pojiva na bázi α-laktosy monohydrátu a mikrokrystalické celulosy. Čes slov. Farm. 2005, 54(3), 118-122.

127. PENZ F. A., ZELZNIK J. A.: Lactose monohydrate and powdered cellulose, coprocessed. In: SHESKEY P. J., COOK W. G., CABLE C. G. eds. Handbook of pharmaceutical excipients. 8 th Ed., Pharmaceutical Press London and American Pharmaceutical Association Washington, 2017, 525-526.

128. Meggle Pharma: Cellactose®80. Technical brochure. [cit. 2018-08-26], dostupné na: http://www.meggle-pharma.com/en/lactose/12-cellactose-80.html

129. REIMERDES D., AUFMUTH K. P.: Tabletting with coprocessedlactose-cellulose excipients. Manuf. Chem. 1992, 63 (12), 21-24.

130. BELDA P. M., MIELCK J. B.: The tabletting behaviour of cellactose compared with mixtures of cellulose with lactoses. Eur. J. Pharm. Biopharm. 1996, 42 (5), 325-330.

131. ARMSTRONG N. A., ROSCHEISEN G., AL-AGHBAR M. R.: Cellactose as tablet diluent. Man. Chem. 1996, 67 (10), 25-26.

132. ARIDA A. I., AL-TABAKHA M. M.: Cellactose a coprocessed excipient: a comparison study. Pharm. Dev. Technol. 2008, 13 (2), 165-175.

133. Meggle Pharma: Technical brochure Cellactose® 80. Firemní literatura 2014, [cit. 2015-03-26], dostupné na: http://www.meggle-pharma.com/en/lactose/12-cellactose-80.html

134. MUŽÍKOVÁ J., ZVOLÁNKOVÁ J.: A study of the properties of tablets from coprocessed dry binders composed of α-laktose monohydrate and different types of cellulose. Čes. Slov. Farm. 2007, 56 (6), 269-275.

135. PENZ F. A., ZELZNIK J. A.: Lactose monohydrate and and corn starch, coprocessed. In: SHESKEY P. J., COOK W. G., CABLE C. G. eds. Handbook of pharmaceutical excipients. 8 th Ed., Pharmaceutical Press London and American Pharmaceutical Association Washington, 2017, 519-520.

136. Meggle Pharma: StarLac®. Fir. Lit. [cit. 2018-08-20], dostupné na: https://www.meggle-pharma.com/en/lactose/14-starlac.html

137. WAGNER K. G., DRESSLER J. A.: A corn starch/ α-laktose monohydrate compound as a new directly compressible excipient. Pharm. Ind. 2002, 64(9), 992-999.

138. HAUSCHILD K., PICKER K. M.: Evaluation of a new coprocessed compound based on lactose and maize starch for tablet formulation. AAPS PharmSci 2004, 6(2), 1-12.

139. QUINN M. E. A.: Fructose and pregelatinized starch, coprocessed. In: SHESKEY P. J., COOK W. G., CABLE C. G. eds. Handbook of pharmaceutical excipients. 8 th Ed., Pharmaceutical Press London and American Pharmaceutical Association Washington, 2017, 386-387.

140. SPI Pharma: Advantose™ FS 95 Fructose. Fir. lit. 2007, [cit. 2008-03-21], dostupné na: http://www.spipharma.com/default.asp?contentID=594

141. Meggle Pharma: Combilac®. Technical Brochure. [cit. 2018-08-25], dostupné: na: https://www.meggle-pharma.com/en/lactose/25-combilac.html

142. MUŽÍKOVÁ J., SRBOVÁ A., SVAČINOVÁ P.: A study of a novel coprocessed dry binder composed of α-lactose monohydrate, microcrystalline cellulose and corn starch. Pharm. Dev. Technol. 2017, 22 (8), 964 – 971.

143. HAINÄMÄKI J. T.: Mannitol and sorbitol, coprocessed. In: SHESKEY P. J., COOK W. G., CABLE C. G. eds. Handbook of pharmaceutical excipients. 8 th Ed., Pharmaceutical Press London and American Pharmaceutical Association Washington, 2017, 588 - 589.

144. SPI Pharma: Compressol™ S. Tech. Bulletin, 2009, [cit. 2009-06-17], dostupné na: http://www.spipharma.com.

145. SPI Pharma: Compressol™SM. Product Sales Bulletin. [cit. 2018-06-17], dostupné na: https://www.spipharma.com/en/products/functional-excipients/compressol-sm/

146. Colorcon: StarCap 1500®. Fir. lit. 2018, [cit. 2018-08-21], dostupné na: https://www.colorcon.com/products-formulation/all-products/download/764/2113/34?method=view

147. MUŽÍKOVÁ J., EIMEROVÁ I.: A study of the compaction process and the properties of tablets made of a new co-processed starch excipient. Drug Dev. Ind. Pharm. 2011, 37(5), 576-582.

148. ROJAS J., BUCKNER I., KUMAR V.: Co-processed excipients with enhanced direct compression functionality for improved tableting performance. Drug Dev. Ind. Pharm. 2012, 38(10), 1159-1170.

149. JACOB S, SHIRWAIKAR A, JOSEPH A, SRINIVASAN K.: Novel co-processed excipients of mannitol and microcrystalline cellulose for preparing fast dissolving tablets of glipizide. Indian J Pharm Sci, 2007 69(5), 633–639.

150. BOWLES B. J.,DZIEMIDOWICZ K., LOPEZ F. L., ORLU M., TULEU C., EDWARDS A. J., TERRY B. ERNEST T. B. Co-Processed Excipients for Dispersible Tablets – Part 1: Manufacturability. AAPS PharmSciTech 2018, 19(6), 2598-2609.

151. MORETON R. C.: Cellulose silicified microcrystalline. In: SHESKEY P. J., COOK W. G., CABLE C. G. eds. Handbook of pharmaceutical excipients. 8 th Ed., Pharmaceutical Press London and American Pharmaceutical Association Washington, 2017, 204-206.

152. JRS Pharma: Prosolv® SMCC 90, Prosolv® HD 90. Firm. lit., [cit. 2018-08 27], dostupné na: https://www.jrspharma.com/pharma-wAssets/docs/brochures/PROSOLV-SMCC.pdf

153. SHERWOOD B. E, BECKER J. W.: A new class of high – functionality excipients : Silicified microcrystalline cellulose. Pharm. Tech. 1998, October, 78-88.

154. LUUKKONEN P., SCHAEFER T., HELLÉN J., JUPPO A. M., YLIRUUSI J.: Rheological characterization of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose wet masses using a mixer torque rheometer. Int. J. Pharm. 1999, 188 (2), 181-192.

155. TOBYN M. J., MCCARTHY G. P., STANIFORTH J. N., EDGE S.: Physicochemical comparison between microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose. Int. J. Pharm. 1998, 169 (2), 183-194.

156. EDGE S., POTTER U. J., STEELE D. F., CHEN A., TOBYN M. J., STANIFORTH J. N.: The Location of Silicon Dioxide in Silicified Microcrystalline Cellulose. Pharm. Pharmacol. Commun. 1999, 5(6), 371-376.

157. VAN VEEN B., BOLHUIS G. K., WUY S., ZUURMAN K., FRIJLINK H. W.: Compaction mechanism and tablet strength of unlubricated and lubricated (silicified) microcrystalline cellulose. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2005, 59 (1), 133-138.

158. HWANG R., PECK G. R. Compression and tablet characteristics of various types of microcrystalline cellulose. Pharm. Technol. 2001, March, 1-11.

159. EDGE S., STEELE F., CHEN, A., TOBYN, M.., STANIFORTH J. N.: The mechanical properties of compacts of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose. Int. J. Pharm. 2000, 200(1), 67-72.

160. ALLEN J. D.: Improving DC with SMCC. Manuf. Chemist 1996, December, 19-23.

161. BOLHUIS G. K., LERK C. F. Ordered mixing with lubricant and glidant in tableting mixtures. J. Pharm. Pharmacol. 1981, 33 (1), 790.

162. VAN VEEN B., BOLHUIS G. K., WU Y. S., ZUURMAN K., FRIJLINK H. W. Compaction mechanism and tablet strength of unlubricated and lubricated (silicified) microcrystalline cellulose. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2005, 59(1), 133-138.

163. JRS Pharma: Prosolv® SMCC. Firm. lit., [cit. 2018-09-06], dostupné na: https://www.jrspharma.com/pharma-wAssets/docs/brochures/prosolv-smcc_gb_1809.pdf

164. STEELE D. F.,TOBYN M., EDGE S., CHEN A., STANIFORTH J. N.: Physicomechanical and mechanical evaluation of a novel high density grade of silicified microcrystalline cellulose. Drug Dev. Ind. Pharm. 2004, 30(1), 103-109.

165. MUŽÍKOVÁ J., NOVÁKOVÁ P.: A study of the properties of compacts from silicified microcrystalline celluloses. Drug Dev. Ind. Pharm. 2007, 33 (7), 775-781.

166. Kerry: Self Lubricating Excipients, Fir. Lit. [cit. 2018-09-02],

dostupné na http://www.sheffieldbioscience.com/Lubritose/.

167. MUŽÍKOVÁ J., MUCHOVÁ S.: A study of a co-processed dry binder composed of microcrystalline cellulose and glycerol monostearate. Čes. Slov. Farm. 2012, 61(5), 229- 233.

168. Kerry: Disintequik™ MCC. Firm. lit. 2012. [cit. 2013-5-29], dostupné na: http://www.sheffieldbioscience.com/disintequik_mcc/

169. MUŽÍKOVÁ J., ŠINÁGLOVÁ P.: A study of a new co-processed dry binder based on spray-dried lactose and microcrystalline cellulose. Čes. Slov. Farm. 2013, 62 (3), 127-131.

170. Meggle – Pharma: RetaLac®. Firemní literatura. 2014, [cit. 2014-04-02],

dostupné z: http://www.meggle-pharma.com/en/lactose/15-retalac.html

171. MUŽÍKOVÁ J., HÁVOVÁ Š, ONDREJČEK P., KOMERSOVÁ A., LOCHAŘ V. A: study of tablets with a co-processed dry binder containing hypromellose and α-lactose monohydrate. J. Drug Del. Sci. Tech. 2014, 24 (1), 100-104.

172. Merck KGaA: Parteck® ODT. Brochure. [cit. 2018-09-09], dostupné z: http://www.merckmillipore.com/CZ/cs/products/small-molecule-pharmaceuticals/formulation/solid-dosage-form/parteck-excipients/parteck-odt/rsmb.qB.oWQAAAFQ_bF2h03D,nav

173. SAHARAN V. A.: Current Advances in Drug Delivery Through Fast Dissolving/Disintegrating Dosage Forms. Sharjah, UAE: Bentham eBooks imprint, 2017, 175-202.

174. Roquette: Fir. Lit., [cit. 2018-08-20], dostupné na: https://www.roquette.com/pharma/selected-solutions/pharma-pearlitol-flash/

175. SCHMIDT P. C., RUBENSDÖRFER C. J. V.: Evaluation of Ludipress as multipurpose excipient for direct compression. Part I: powder characteristics and tableting properties. Drug Dev. Ind. Pharm. 1994, 20(18), 2899-2925.

176. BASF. Ludipress®. Firemní literatura 2001, [cit. 2017-04-25], dostupné na: http://www2.pharm.uszeged.hu/phtech/tananyagok/tablettazo/Ludipress.PDF

177. JRS Pharma: Prosolv® EASYtab. Innovation 2010. Firemní literatura.

178. VOLLMER R., STOYANOV E.: An all-round excipient for direct compression. Pharm. Technol. Europe 2010, 22(10), 34-40.

179. ALJABERI A., ARDAKANI A., KHDAIR A., ABDEL-RAHIM S. A., MEQDADI E., AYYASH M., ALOBAIDI G. M., AL-ZOUBI N.: Tableting functionality evaluation of Prosolv Easytab in comparison to physical mixtures of its individual components. J. Drug Del. Sci. Tech. 2013 23 (5) 499-504.

180. MUŽÍKOVÁ J., MAŠATOVÁ P. Prosolv® Easytab as a new multifunctional co-processed dry binder: A study of the properties of tablets and energy evaluation of the compaction process. Čes. Slov. Farm. 2011, 60(4), 182 – 188.

181. JRS Pharma. Prosolv® EASYtab SP. Fir. Lit. 2018, [cit. 2018-08-20], dostupné na: https://www.jrspharma.com/pharma-wAssets/docs/brochures/prosolv-easytab.pdf

182. JRS Pharma: Fir. Lit. [cit. 2018-08-22]. Dostupné na: http://www.jrspharma.com/pharma_en/products-services/excipients/hfe/high-functionality-excipients.php

183. STOLTENBERG I., BREITKREUTZ J. Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs) – A novel solid oral dosage form for paediatric use. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2011, 78 (3), 462-469.

184. CHAUDHARY, S. et al.: Excipients Updates for Orally Disintegrating Dosage Forms. IJRPS, 2010, 1(2), 103-107.

185. NADAVADEKAR, P., KOLIYOTE S.: Coprocesses Excipients for Orally Disintegrating Dosage Form. IJPRR, 2014, 3(4), s. 95-100.

186. BTC EUROPE, Fir. lit [cit. 2017-03-12], dostupné na: https://www.btceurope.com/fileadmin/user_upload/Downloads/Pdf_s/Industries/Ludiflash_Brochure_EN.pdf

187. BASF: Fir. Lit. [cit. 2017-03-12], dostupné na: https://pharmaceutical.basf.com/en/Drug-Formulation/Ludiflash.html

188. Kerry: Disintequik™ ODT. Firm. lit. 2018. [cit. 2018-8-20], dostupné na: http://www.sheffieldbioscience.com/Disintequick_ODT/

189. DRAŠKOVIĆ M., MEDAREVIĆ D., ALEKSIĆ I, PAROJČIĆ J.: In vitro and in vivo investigation of taste-masking effectiveness of Eudragit E PO as drug particle coating agent in orally disintegrating tablets. Drug Dev. Ind. Pharm. 2017, 43(5), 723-731)

190. DRAŠKOVIĆ M., DJURIŠ J., IBRIĆ S., PAROJČIĆ J. Functionality and performance evaluation of directly compressible co-processed excipients based on dynamic compaction analysis and percolation theory. Powder Technol. 2018, 326, 292-301.

191. SPI Pharma: Pharmaburst® 500 Orally Disintegrating Tablet Platform. Fir. Lit. 2016.

192. SPI Pharma: Pharmaburst® 500. Fir. Lit. 2018, [cit. 2018-8-20], dostupné na: https://www.spipharma.com/en/products/drug-delivery-systems/pharmaburst-500/

193. RAGNARSSON G.: Force-displacement and network measurements, in Pharmaceutical Powder Compaction Technology (Eds. G. Alderborn and Ch. Nyström), Marcel Dekker Inc., New York 1996, pp. 77-96.

194. STAMM A., MATHIS C.: Verpressbarkeit von festen Hilfsstoffen für Direkttablettierung. Acta Pharm. Technol. 1976, 22, 7 -16.

195. European Pharmacopoeia 9th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2016.

196. FELL J. T., NEWTON J. M.: Determination of tablet strength by diametral-compression test. J. Pharm. Sci. 1970 59, 688.

197. ARMSTRONG N. A.: Lubricants, glidants and Antiadherents. In: AUGSBURGER L. L., HOAG, S. W. eds., Pharmaceutical dosage forms: Tablets. USA: Informa Healthcare, 2008. 3rd Ed., 2, 251-267.

198. COLLETT J. H., POPLI H..: Poloxamer. In: Kibbe A. H. Ed. Handbook of pharmaceutical excipients. Third ed., American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press, Washington, London, 2000, 386-388.

199. BASF: Fir. Lit. 2012, [cit. 2012-03-15], dostupné na: http://ebookbrowse.com/basf-lutrolmicro-pdf-d58109473

200. BELOUSOV V. A.: K voprosu o vybore optimalnikh davlenii pressovania pri tabletirovanii lekarstvennykh poroshkov, Khim. Farm. Zh.1976, 10(3), 105-111.

201. RABIŠKOVÁ M.: Perorální matricové tablety s řízeným uvolňováním léčiva. Remedia 2007, 17 (2), 188 – 192.

202. SINGH I., KUMAR P., RANI N., RANA V.: Investigation of different lipid based materials as matrices designed for control the release of a hydrophobic drug. IJPSDR 2009, 1(3), 158-163.

203. GATTEFOSSÉ: Lipid excipients for oral dosage forms, Firm. lit. 2013.

204. ABD EL-HALIM S. M., AMIN M. M., EL-GAZAYERLY O. N., ABD EL-GAVAD N. A.: Comparative study on the different techniques for the preparation of sustained-release hydrophobic matrices of a highly water-soluble drug, DD&T 2010, 4 (6), 484-492.

205. MC INDOE L. M. E.: Glyceryl Behenate, In: ROWE R. C., SHESKEY P. J., OWEN S. C. eds. Handbook of pharmaceutical excipients 5th ed., Pharmaceutical Press, Washington 2006, 304-305.

206. GATTEFOSSÉ, Developing sustained release tablets with Compritol® 888 ATO, Formulation Guidelines, Version 2, 2010.

207. COLOMBO P., SANTI P., SIEPMANN J., COLOMBO G., SONVICO F., ROSSI A., STRUSI O. L.: Swellable and rigid matrices: Controlled release matrices with cellulose ethers. In: AUGSBURGER L. L., HOAG S. W. eds., Pharmaceutical dosage forms: Tablets, Vol. 2, Third Ed., Informa Healthcare USA, Inc., 2008, 433-468.

208. HAHM H. A., AUGSBURGER L. L.: Orally disintegrating tablets and related tablet formulations. In: AUGSBURGER L. L., HOAG S. W. eds. Pharmaceutical dosage forms: Tablets. USA: Informa Healthcare, 2008. 3rd Ed., 2, 293-311.

7. Seznam komentovaných publikací

Práce 1. MUŽÍKOVÁ J., NEPRAŠOVÁ M., FASCHINGBAUER H. Aglomerovaný monohydrát α-laktosy a bezvodá β-laktosa v přímém lisování tablet. Chem. Listy 2012, 106 (1), 36-40.

Práce 2. MUŽÍKOVÁ J., ŠINÁGLOVÁ P. Comparison of properties of tablets and energy profile of compaction of two spray-dried lactoses. Acta Pol. Pharm. 2013, 70, 1, 129-135.

Práce 3. MUŽÍKOVÁ J., VYHLÍDALOVÁ B., PEKÁREK T. A study of micronized poloxamers as lubricants in direct compression of tablets. Acta Pol. Pharm. – Drug Res. 2013, 70(6), 1087-1096.

Práce 4. MUŽÍKOVÁ J., MUCHOVÁ S. KOMERSOVÁ A., LOCHAŘ V. Compressibility of tableting materials and properties of tablets with glycerylbehenate. Acta Pharm. 2015, 65 (1), 91-98.

Práce 5. MUŽÍKOVÁ J., HOLUBOVÁ K., KOMERSOVÁ A., LOCHAŘ V. Study of dual matrix tablets containing hypromellose of different viscisity degree and glyceryl dibehenate. Acta Pol. Pharm. 2016, 73(2), 461-468.

Práce 6. MUŽÍKOVÁ J., NOVÁKOVÁ P. A study of the properties of compacts from silicified microcrystalline celluloses. Drug Dev. Ind. Pharm. 2007, 33(7), 775-781.

Práce 7. MUŽÍKOVÁ J., LOUŽENSKÁ M., PEKÁREK T. A study of compression process and properties of tablets with microcrystalline cellulose and colloidal silicon dioxide. Acta Pol. Pharm. 2016, 73(5), 1259- 1265.

Práce 8. MUŽÍKOVÁ J., EIMEROVÁ I.: A study of the compaction process and the properties of tablets made of a new co-processed starch excipient. Drug Dev. Ind. Pharm. 2011, 37(5), 576-582.

Práce 9. MUŽÍKOVÁ J., SRBOVÁ A., SVAČINOVÁ P. A study of a novel coprocessed dry binder composed of α-lactose monohydrate, microcrystalline cellulose and corn starch. Pharm. Dev. Tech. 2017, 22 (8), 964 – 971.

Práce 10. MUŽÍKOVÁ J., HÁVOVÁ Š., ONDREJČEK P., KOMERSOVÁ A., LOCHAŘ V. A study of tablets with a co-processed dry binder containing hypromellose and α-lactose monohydrate. J. Drug Del. Sci. Tech. 2014, 24(1), 100-104.

Práce 11. MUŽÍKOVÁ J., KOMERSOVÁ A., LOCHAŘ V., VILDOVÁ L, VOŠOUSTOVÁ B., BARTOŠ M.: Comparative evaluation of the use of dry binders in a physical mixture or as a coprocessed dry binder in matrix tablets with extended drug release. Acta Pharm. 2018, 68(3), 295-311.

Práce 12. MUŽÍKOVÁ J., KUBÍČKOVÁ A. A Study of Compressibility of Directly Compressible Tableting Materials Containing Tramadol Hydrochloride. Acta Pharm. 2016, 66 (3), 433-441.

Práce 13. KOMERSOVÁ A., LOCHAŘ V., MYSLÍKOVÁ K., MUŽÍKOVÁ J. BARTOŠ M. Formulation and dissolution kinetics study of hydrophilic matrix tablets with tramadol hydrochloride and different co-processed dry binders, Eur. J. Pharm. Sci. 2016, 95 (December), 36-45.

Práce 14. MUŽÍKOVÁ J., NOVOTNÁ A., BARTOŠ M. A study of the combination of microcrystalline cellulose and mannitol in a co-processed dry binder and in a physical mixture for the use in orally disintegrating tablets. Acta Pol. Pharm. 2019, 76(2), 355-365.