

UNIVERZITA KARLOVA

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie



Hodnocení koprocesovaných pomocných látek s obsahem mannitolu nebo maltodextrinů

Evaluation of co-processed excipients containing mannitol or maltodextrins

Diplomová práce

Hradec Králové, 2019

Martina Chytková

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

Hradec Králové 2019

Martina Chytková

Ráda bych poděkovala vedoucí mé diplomové práce paní PharmDr. Petře Svačinové, Ph.D. za odborné vedení, cenné rady, připomínky, pomoc a čas věnovaný při zpracování této práce. Dále bych chtěla poděkovat paní Lence Svobodové za pomoc při práci s přístroji v laboratoři.

Obsah

1. Abstrakt	6
2. Abstract.....	8
3. Zadání a cíle práce.....	10
4. Úvod	11
5. Teoretická část.....	12
5.1. Koprocesované materiály.....	12
5.1.1. Metody koprocesingu	14
5.1.2. Koprocesované materiály použité v práci	16
5.2 Orálně dispergovatelné tablety (ODT).....	23
5.2.1. Vlastnosti ODT.....	24
5.2.2. Maskování chuti	25
5.2.3. Mechanismy rozpadu ODT tablet	29
5.2.4. Pomocné látky pro výrobu ODT tablet	29
5.2.5. Výroba	31
6. Experimentální část.....	40
6.1. Použité suroviny.....	40
6.2. Použité přístroje a zařízení	41
6.3. Postup práce	42
6.3.1. Příprava tablet.....	42
6.3.2. Hodnocení tablet.....	43
7. Výsledky	46
7.1. Seznam použitých zkratk.....	46
7.2. Tabulky	51
7.3. Grafy	57
8. Diskuze	62

8.1. Energetické hodnocení lisovacího procesu	62
8.2. Plasticita	63
8.3. Vytlačování tablet	63
8.4. Hmotnostní stejnoměrnost tablet.....	64
8.5. Výška tablet.....	65
8.6. Radiální pevnost tablet.....	65
8.7. Rozpad tablet.....	66
8.8. Oděr tablet.....	67
8.9. Pyknometrická hustota tablet	68
8.10. Nasákavost tablet	68
9. Závěr	70
10. Literatura.....	72

1. Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutické technologie

Školitel: PharmDr. Petra Svačinová, Ph.D.

Posluchač: Martina Chytková

Název diplomové práce: Hodnocení koprocesovaných pomocných látek
s obsahem mannitolu nebo maltodextrinů

Společným zpracováním dvou nebo více pomocných látek pomocí vhodné výrobní metody (nejčastěji sprejovým sušením) se získávají látky označované jako koprocesované. Při jejich výrobě nedochází ke změně chemické struktury, látky spolu interagují na submolekulární úrovni. Výsledné excipienty pak mají lepší vlastnosti než jednotlivé složky směsi. Koprocesované pomocné látky jsou často využívány pro přímé lisování tablet a hodnocení jejich vlastností může pomoci s výběrem vhodného materiálu pro danou formulaci.

Tato práce se zabývá hodnocením šesti různých koprocesovaných pomocných látek obsahujících mannitol (Parreck[®] ODT, PROSOLV[®] ODT, Pharmaburst[®], PEARLITOL[®] Flash) nebo maltodextriny (GLUCIDEX[®] 2, GLUCIDEX[®] 6D). Byla hodnocena lisovatelnost (pomocí záznamu síla–dráha) a vlastnosti (rozměry, radiální pevnost, rozpad, oděr, pyknometrická hustota a nasákavost) vylisovaných tablet při lisovacích silách 3 kN, 5 kN a 7 kN. Vzorky obsahující maltodextriny vykazovaly v porovnání s ostatními materiály vyšší hodnoty především energie E_2 a E_3 a také radiální pevnosti. Vytlačovací síla byla u těchto látek naopak nižší. Během zkoušky rozpadu a nasákavosti se tablety z GLUCIDEX[®] 2 a GLUCIDEX[®] 6D rozpouští. Materiály s obsahem maltodextrinů, PROSOLV[®] ODT a Parreck[®] ODT (3 kN), vyhovují požadavkům Českého lékopisu pro oděr tablet. Požadavky lékopisu pro dobu rozpadu orálně dispergovatelných tablet (3 minuty) splňují tablety vylisované z

Pharmaburst[®], PEARLITOL[®] Flash, Parteck[®] ODT a PROSOLV[®] ODT (3 kN a 5 kN).

2. Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Pharmaceutical Technology

Consultant: PharmDr. Petra Svačinová, Ph.D.

Student: Martina Chytková

Title of Thesis: Evaluation of co-processed excipients containing mannitol or maltodextrins

By the co-processing of two or more excipients using the appropriate methods (most often spray drying) are produced substances which are known as co-processed. There are no changes in the chemical structure in their production, the substances interact at the submolecular level. These resulting excipients have better properties than individual components of the mixture. Co-processed excipients are used for the direct compression of tablets and evaluation of their properties can help to choose the suitable material for the formulation.

The aim of this thesis is the evaluation of six different co-processed excipients containing mannitol (Parreck[®] ODT, PROSOLV[®] ODT, Pharmaburst[®], PEARLITOL[®] Flash) or maltodextrins (GLUCIDEX[®] 2, GLUCIDEX[®] 6D). The compressibility (using force-displacement record) and the properties (dimensions, tensile strength, disintegration, friability, pycnometric density and water absorption) of the compressed tablets were evaluated for compression forces of 3 kN, 5 kN and 7 kN. Samples containing maltodextrins showed higher values of energy E_2 and E_3 and tensile strength compared to other materials. The ejection force was lower for these substances. GLUCIDEX[®] 2 and GLUCIDEX[®] 6D dissolve during the disintegration and water absorption test. Materials containing maltodextrins, PROSOLV[®] ODT and Parreck[®] ODT (3 kN) fulfil the requirements of the Czech Pharmacopoeia for tablet friability. Tablets containing Pharmaburst[®], PEARLITOL[®] Flash, Parreck[®] ODT and

PROSOLV[®] ODT (3 kN a 5 kN) fulfil the requirements of the Pharmacopoeia for the disintegration time (3 minutes).

3. Zadání a cíle práce

Cílem předkládané diplomové práce je hodnocení vybraných koprocesovaných materiálů s obsahem mannitolu a nebo maltodextrinů určených pro výrobu orálně dispergovatelných tablet.

V teoretické části budou charakterizovány koprocesované materiály obecně, metody koprocesingu a následně budou popsány pomocné látky v experimentální části. Dále budou charakterizovány orálně dispergovatelné tablety, různé metody jejich výroby včetně patentových postupů a metody maskování chuti při výrobě tablet.

Experimentální část bude věnována přípravě tablet s následným hodnocením jejich vlastností. Pro hodnocení budou použity koprocesované pomocné látky PEARLITOL[®] Flash, GLUCIDEX[®] 6D, GLUCIDEX[®] 2, Pharmaburst[®], Pardeck[®] ODT a PROSOLV[®] ODT. Lisování bude probíhat při lisovacích silách 3, 5 a 7 kN. Během lisování bude sledován záznam síla–dráha a budou hodnoceny jednotlivé energie lisování. U vylisovaných tablet bude následně hodnocena hmotnostní stejnoměrnost tablet, rozměry a radiální pevnost tablet, pyknometrická hustota tablet, oděr, rozpadavost a nasákavost tablet.

4. Úvod

Tablety patří mezi nejčastěji používané perorální lékové formy. Jejich aplikace však může být u některých pacientů problematická (děti, senioři, pacienti mající problémy s polykáním aj.). Řešením by mohly být orálně dispergovatelné tablety (ODT), které se rozpouštějí nebo dispergují již v dutině ústní v přítomnosti malého množství slin.

Mezi důležité vlastnosti ODT tablet patří rychlý rozpad a schopnost se dispergovat nebo se rozpustit v přítomnosti slin. Tablety tak musí mít dostatečně porézní strukturu, která zajistí rychlý průnik tekutiny do tablet a následný rozpad. Pro výrobu ODT tablet se používají různé pomocné látky, jako jsou plniva, pojiva, rozvolňovadla, kluzné látky, emulgátory, barviva a korigencia chuti. Tablety se nejčastěji vyrábí metodou přímého lisování, při čemž je kladen důraz na výběr pomocných látek s vhodnými fyzikálními vlastnostmi, které zlepšují sypnost a lisovatelnost připravené tabletovací směsi. Pro zlepšení vlastností se využívají kombinace různých pomocných látek a jejich společným zpracováním lze získat pomocné látky označované jako koprocesované. Tyto látky pak mají lepší vlastnosti ve srovnání s vlastnostmi jednotlivých složek směsi a jejich hodnocení přispívá k optimalizaci výběru pomocných látek pro jednotlivé formulace.

Mezi koprocesované pomocné látky patří PEARLITOL[®] Flash, GLUCIDEX[®] 6D, GLUCIDEX[®] 2, Pharmaburst[®], Pardeck[®] ODT a PROSOLV[®] ODT. Hodnocení těchto koprocesovaných pomocných látek s obsahem mannitolu nebo maltodextrinů se stalo náplní této práce.

5. Teoretická část

5.1. Koprocesované materiály

Přímé lisování patří mezi nejčastěji používané metody pro výrobu tablet. Mezi hlavní požadavky pro přímé lisování patří výběr pomocných látek s vhodnými fyzikálními vlastnostmi, které zlepšují finální sypanost a lisovatelnost tabletovací směsi. Směs obsahuje účinnou látku a pomocné látky, jako jsou plniva, pojiva, rozvolňovač, kluzné látky a další. Vzhledem k tomu, že pomocné látky mohou vykazovat různé chování, mohou být výsledné fyzikální vlastnosti této práškové směsi někdy obtížně předvídatelné. Potíže mohou vzniknout např. kvůli rozdílné velikosti a tvaru částic jednotlivých složek (např. segregace v průběhu mísení směsi).¹

Koprocesing je široce zkoumaná metoda pro výrobu pomocných látek pro přímé lisování. Pro zlepšení vlastností se využívají kombinace různých pomocných látek. Jejich společné zpracování tak může vést k tvorbě excipientů s lepšími vlastnostmi ve srovnání s vlastnostmi jednotlivých složek směsi. Výsledné pomocné látky jsou pak obecně označovány jako "koprocované", "vysoce funkční", "multifunkční" nebo "výkonnostní".¹ Koprocesované materiály mají lepší fyzikální i mechanické vlastnosti než běžně používané pomocné látky. Mohou také zlepšit vlastnosti tabletovací směsi, jako je sypanost, stlačitelnost, hygroskopicita, chuť, rozpad a rozpustnost.^{1,3} Jsou určeny především pro přímé lisování tablet.

Při výrobě těchto pomocných látek se používají dvě nebo více pomocné látky, které spolu interagují na submolekulární úrovni, nedochází však ke změně chemické struktury. Podstatnou část celkového složení tvoří plniva, jako je například mikrokrytalická celulóza, mannitol nebo laktosa.¹ Cílem je získat látky s lepší funkcí a maskovat nežádoucí vlastnosti jednotlivých excipientů. Velikost, hustota, plocha a tvar částic ovlivňují jejich vlastnosti, jako je sypanost a lisovatelnost.²

Koprocesované materiály lze využít pro vývoj a výrobu orálně dispergovatelných tablet. Dispergovatelné tablety často obsahují širokou škálu pomocných látek (plniva, sladidla, mazadla, rozvolňovač, ...). Z tohoto důvodu mohou být koprocované

pomocné látky vhodnou volbou, čímž dochází ke snížení počtu použitých jednotlivých materiálů.⁴

Výhody:^{1,2,5}

- během výroby koprocesovaných pomocných látek nedochází ke změnám chemické struktury, změny se projeví ve fyzikálních vlastnostech částic
- synergický účinek excipientů
- lepší tokové vlastnosti a lisovatelnost
- maskování nežádoucích vlastností jednotlivých pomocných i účinných látek
- zjednodušení vývoje formulace
- působení jako kompletní pomocná látka
- nákladová efektivnost výrobního procesu

Nevýhody:^{2,6}

- poměr jednotlivých složek ve směsi je fixován. Tento pevný poměr nemusí být vždy vhodný pro daný typ a množství účinné látky.
- neexistují lékopisné články pro jednotlivé koprocesované látky

5.1.1. Metody koprocesingu

1) Sprejové sušení^{2,6}

Sprejové sušení je nepoužívanější metoda pro výrobu koprocesovaných pomocných látek. Dochází zde k přeměně látky z kapalného do pevného stavu. Látka může být ve formě roztoku, suspenze nebo emulze. Výsledný produkt pak může být ve formě prášku, granulí nebo aglomerátů v závislosti na fyzikálních a chemických vlastnostech použité směsi a vlastnostech sušárny.

Proces sprejového sušení může být popsán ve čtyřech krocích:

- atomizace kapaliny do malých kapek
- kontakt kapek s teplým sušícím plynem
- rychlé odpaření kapek, což umožní vznik suchých částic
- zisk suchých částic ze sušícího plynu za použití cyklonu nebo filtru

Metodou sprejového sušení se vyrábí sprejově sušená laktosa, Emdex (dextrosa, maltosa, maltodextriny), Avicel PH (mikrokrytalická celulóza), Advantose (maltosa).

2) Odpaření rozpouštědla^{2,6}

Metoda odpaření rozpouštědla se používá např. pro výrobu mikrotobolek. Látka, která má být mikroenkapsulována, je rozpuštěna nebo dispergována v roztoku polymeru. Poté se směs disperguje ve fázi kapalného vehikula. Následuje zahřátí a odpařování rozpouštědla, čímž dochází ke vzniku mikrotobolek. Vzniklé mikrotobolky mohou být použity ve formě suspenze nebo izolovány jako prášky.

3) Krystalizace^{2,6}

V průběhu krystalizace dochází ke vzniku pevných krystalů vysrážených z nasyceného roztoku. K získání krystalů může dojít ochlazením roztoku, chemickou reakcí, změnou pH nebo přidáním druhého rozpouštědla, které snižuje rozpustnost dané látky. Krystalizací se vyrábí např. Sugar Tab (sacharóza, invertní cukr).

4) Extruze^{2,6}

Extruze je metoda, která se používá pro výrobu pelet. Nejprve dojde k promísení a zvlhčení práškových látek, čímž se připraví plastická hmota. Ta je následně vytlačována extrudérem. Získaný extrudát je pak nařezán a pomocí odstředivé síly zaoblen ve sféronizéru.

Touto metodou se vyrábí např. Compressol S (mannitol, sorbitol).

5) Granulace^{2,6}

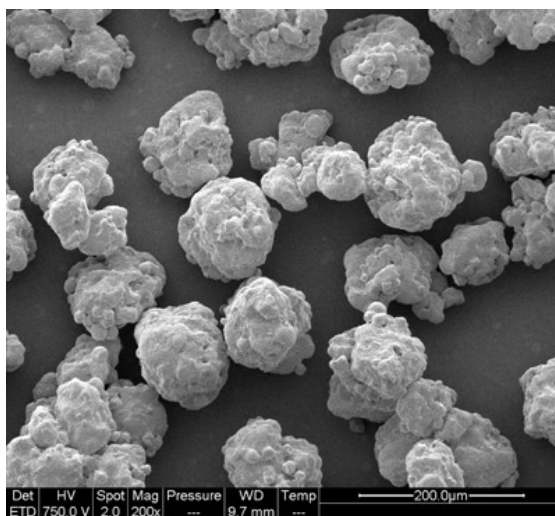
Granulace má dva typy technologií – suchá a vlhká granulace. Pro výrobu koprocesovaných pomocných látek se používá častěji metoda vlhké granulace. Vzniklé granule mají velikost v rozmezí 0,2 – 4,0 mm v závislosti na jejich následném použití.

5.1.2. Koprocesované materiály použité v práci

5.1.2.1. PEARLITOL[®] Flash

PEARLITOL[®] Flash je koprocesovaná pomocná látka, která je produktem firmy Roquette, Francie. Obsahuje mannitol (80-85 %) a extra bílý kukuřičný škrob (15-20 %).^{7,4} Pro lepší lisovatelnost obsahuje PEARLITOL[®] Flash 0,4 % stearanu hořečnatého. Organolepticky se jedná o bílý prášek se středním průměrem částic 200 μm (Obr.1).

Tato koprocesovaná pomocná látka byla vyrobena pro přípravu ODT tablet přímým lisováním. Mezi její výhody patří sladká chuť a velmi dobrá rozpustnost. Při zpracování k ní není nutné přidávat velké množství kluzných látek a rozvolňovadel. Má také dobré tokové vlastnosti a dobrou lisovatelnost.⁸ Se zvyšující se lisovací silou klesá oděr a roste pevnost tablet, doba rozpadu se příliš nemění. Pro zjištění vlivu rychlosti tabletování na vlastnosti ODT tablet byly tablety vyráběny různou rychlostí (20 - 60 tablet za minutu) při lisovací síle 15 kN. Vliv na vlastnosti tablety (hustota, pevnost, oděr) byl minimální, zatímco doba rozpadu se zvyšovala k rychlosti 40 tablet za minutu, pak začala klesat.⁸ Důležitou vlastností pro ODT tablety je rychlý rozpad. Podle Evropského lékopisu by se ODT tableta měla rozpadnout do 3 minut.⁹ Tento in vitro test se provádí v mnohem větším množství vody, než se nachází v ústech. Při provádění in vivo testu se tableta obsahující PEARLITOL[®] Flash rozpadla do 1 minuty.⁷



Obrázek č. 1: Částice PEARLITOL[®] Flash, zvětšeno 200x^{cit. 10}

5.1.2.2. *Glucidex*

Firma Roquette, Francie je producentem mnoha pomocných látek používaných nejen ve farmacii. Glucidex je velká skupina maltodextrinů s různými charakteristickými vlastnostmi. Jedná se o bílý prášek bez zápachu, neutrální nebo lehce nasládlé chuti. Maltodextriny se získávají hydrolýzou kukuřičného, pšeničného nebo bramborového škrobu.^{11,12} Jsou to oligosacharidy tvořené jednotkami D-glukosy spojené především α -(1→4) a v menší míře α -(1→6) glykosidovými vazbami.¹³ Podobně jako škrob se maltodextriny skládají ze směsi amylosy a amylopektinu, jejichž poměr ovlivňuje fyzikálně–chemické vlastnosti. Stupeň hydrolýzy škrobu je vyjádřen dextrosovým ekvivalentem. Hodnota dextrosového ekvivalentu je nepřímo úměrná molekulové hmotnosti.¹⁴ Pro maltodextriny je hodnota dextrosového ekvivalentu menší nebo rovna 20, nejčastěji 1, 2, 6, 9, 12, 17, 19. Obecně jsou dobře rozpustné ve vodě. Rozpustnost se liší v závislosti na hodnotě dextrosového ekvivalentu (čím vyšší, tím lepší rozpustnost ve vodě).¹⁴ Vlastnosti jednotlivých druhů Glucidexu pak tedy závisí i na stupni hydrolýzy. Glucidex lze využít v různých perorálních a nutraceutických formách, jako jsou tablety, směsi, granule, pelety. Plní zde funkci plniva, pojiva a zároveň může mít uplatnění jako zdroj sacharidů pro výživu sportovců.^{11,15}

Čím vyšší je obsah maltodextrinů, tím vyšší je pevnost tablet. Prodlužuje se však doba jejich rozpadu.¹⁶

5.1.2.2.1. *GLUCIDEX[®] 6D*

GLUCIDEX[®] 6D je bílá koprocesovaná pomocná látka neutrální chuti a bez zápachu.

5.1.2.2.2. *GLUCIDEX[®] 2*

GLUCIDEX[®] 2 je koprocesovaná pomocná látka. Jedná se o bílý prášek neutrální chuti a bez zápachu.

GLUCIDEX[®] 2 je tvořen maltodextriny získané přeměnou kukuřičného škrobu. *GLUCIDEX[®] 2* obsahuje 1-5 % amylosy a 95-99 % amylopektinu a má hodnotu dextrosového ekvivalentu 2.¹³

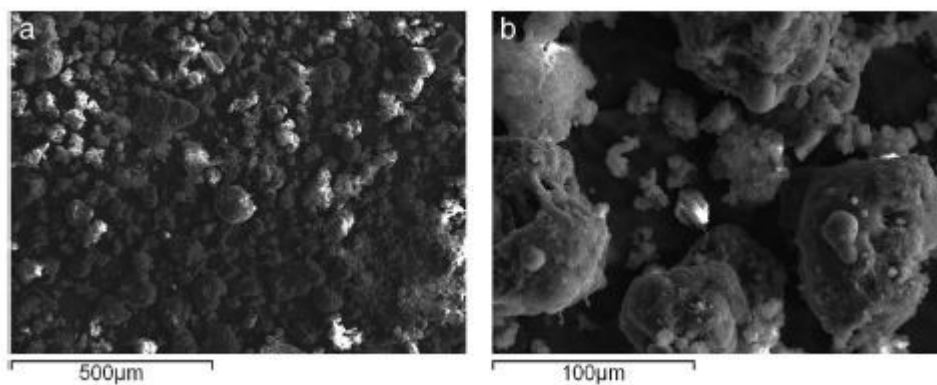
5.1.2.3. Pharmaburst®

Pharmaburst® je koprocesovaná pomocná látka firmy SPI Pharma, Francie. Obsahuje mannitol, sorbitol, koloidní oxid křemičitý, rozvolňovadlem je crosppovidon.⁸ Průměrná velikost částic je 130 μm (Obr. 2), sypná hustota 0,43 g/cm³ a setřesná hustota 0,50 g/cm³.^{17,18}

ODT tablety obsahující Pharmaburst® lze vyrobit přímým lisováním. Množství použité koprocesované pomocné látky závisí také na typu a množství účinné látky. Pharmaburst® se používá v koncentracích 40 – 80 %, což zajistí příjemnou chuť v ústech.¹ ODT tablety se rozpouští během 30-60 sekund v závislosti na velikosti a pevnosti a nevyžadují žádné speciální balení. Mohou být baleny v blistrech nebo uchovávány v polyethylenových lahvích. Mezi hlavní výhody patří vysoká kompatibilita, rychlý rozpad a nákladová efektivita.^{5,8}

Pharmaburst® se používá pro výrobu ODT tablet obsahujících mirtazapin, olanzapin, zolpidem, montelukast, vardenafil, ondansetron, paracetamol, diclofenac.

19



Obrázek č. 2: Částice Pharmaburst®, zvětšení neuvedeno^{cit. 18}

5.1.2.4. Parateck[®] ODT

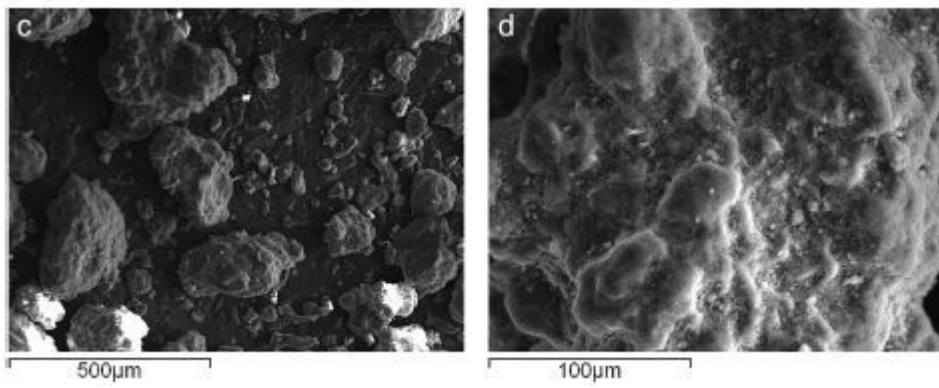
Parateck[®] ODT, produkt firmy Merck, Německo, je pomocná látka používaná pro výrobu ODT tablet přímým lisováním. Je vyvinuta tak, aby zajistila vhodnou formu tablet a zjednodušila výrobu. Firma Merck poskytuje i další produkty z řady Parateck, jako je Parateck[®] delta M (delta mannitol), Parateck[®] M (přímo stlačitelný mannitol) a Parateck[®] SI (sorbitol).²⁰

Jedná se o bílý, jemný prášek. Parateck[®] ODT je kombinace D-mannitolu (90-95 %) a croskarmelosy sodné soli (3-7 %). D-mannitol plní funkci plniva a pojiva. Croskarmelosa sodná sůl umožňuje rychlý rozpad tablety. Jako kluznou látku je doporučeno používat stearan hořčnatý v koncentraci 1 %. Průměrná velikost částic se pohybuje v rozmezí 70-120 μm (Obr. 3), sypný úhel v rozmezí 33-38°, sypná hustota 0,55-0,65 g/cm³ a setřesná hustota 0,70-0,80 g/cm³. Parateck[®] ODT vykazuje nízkou hygroskopicitu, proto je vhodný pro látky citlivé na vlhkost. Při 25 °C a relativní vlhkosti 25 % je sorpce vlhkosti pod 2 %.^{8,20}

Díky struktuře vláknitých částic umožňuje lisování tablet za použití poměrně nízkých lisovacích sil. Tato struktura je zachována i po kompresi. Tímto je zvýšená plocha povrchu tablet, což umožňuje rychlý rozpad i velmi tvrdých tablet.²⁰

Pro získání dobrých vlastností by tableta měla obsahovat 4-50 % aktivní složky, 30-80 % Parateck[®] ODT, 0,2-1,0 % koloidního oxidu křemičitého a 0,25-1,0 % stearanu hořčnatého. Jako alternativní kluznou látku je možno použít 0,5-2,0 % stearylfumarátu sodného. Má-li účinná látka velmi nepříjemnou chuť, mohou se přidat různá sladidla.^{8,20}

Parateck[®] ODT se skladuje v uzavřených obalech chráněných před vlhkostí při teplotě kolem 25 °C.²⁰



Obrázek č. 3: Částice Parateck[®] ODT, zvětšení neuvedeno^{cit. 18}

5.1.2.5. **PROSOLV[®] ODT**

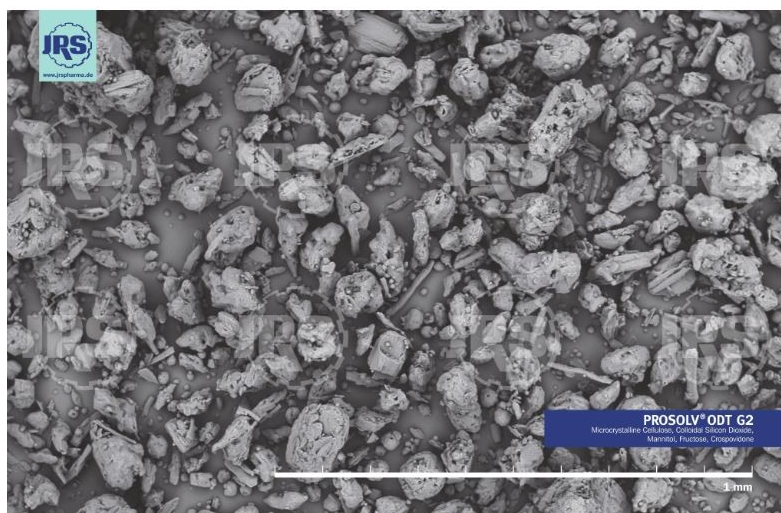
PROSOLV[®] ODT je koprocesovaná pomocná látka vyvinutá firmou JRS Pharma, Německo v roce 2010. Jedná se o kombinaci mannitolu (60-70 %), mikrokrystalické celulosy (15-30 %), koloidního oxidu křemičitého (< 10 %), fruktosy (< 10 %) a crospovidonu (5 %).^{8,21} Tato směs je vhodná pro výrobu ODT tablet přímým lisováním, kdy získané tablety mají vysokou pevnost a rychlý rozpad. PROSOLV[®] ODT lze použít pro výrobu orálně dispergovatelných mini tablet (ODMT), které mohou být vhodnou lékovou formou pro děti.⁸

Průměrná velikost částic je 100 µm a sypaná hustota 0,45-0,65 g/cm.^{4,21} PROSOLV[®] ODT se vyznačuje výbornými tokovými vlastnostmi.

Firma JRS Pharma vyrábí i další typy koprocesovaných materiálů:

- **PROSOLV[®] ODT G2²²** je druhou generací pro výrobu ODT tablet, umožňuje podávání tablet bez vody a zvýšení compliance pacienta. Způsobuje příjemný, krémový a chladivý pocit v ústech.⁸
 - průměrná velikost částic: 40-80 µm (Obr. 4)
 - sypaná hustota: 0,45-0,65 g/cm³
- **PROSOLV[®] SMCC²³** (silicifikovaná mikrokrystalická celulosa) obsahuje unikátní kombinaci mikrokrystalické celulosy (MCC) a koloidního oxidu křemičitého v poměru 98:2.²⁴ Výrobní proces PROSOLV[®] SMCC umožní vznik homogenní směsi a jemné distribuci částic. V důsledku toho pak roste specifický povrch, který je pětinasobně větší než při použití tradiční MCC. Zlepšuje se i kompaktnost tablet o 30-50 % v porovnání s MCC. PROSOLV[®] SMCC se vyrábí v několika typech: *PROSOLV[®] SMCC 50 LD, PROSOLV[®] SMCC 50, PROSOLV[®] SMCC 90, PROSOLV[®] SMCC HD 90, PROSOLV[®] SMCC 90 LM.*
- **PROSOLV[®] EASYtab²⁵** představuje multifunkční koprocesovanou pomocnou látku, která je vyrobená ze 4 různých látek. Skládá se z pojiva (MCC), superrozvolňovadla (kroskarmelosa sodná sůl nebo sodná sůl glykolátu škrobu), kluzné látky (koloidní oxid křemičitý) a mazadla (stearyl fumarát sodný nebo stearan hořečnatý).

PROSOLV[®] EASYtab se vyrábí v několika typech: *PROSOLV[®] EASYtab SP*, *PROSOLV[®] EASYtab SP LM*, *PROSOLV[®] EASYtab Nutra CM*, *PROSOLV[®] EASYtab Nutra GM*, *PROSOLV[®] EASYtab Nutra CP*.



Obrázek č. 4: Částice PROSOLV[®] ODT G2, zvětšení neuvedeno^{cit. 26}

5.2 Orálně dispergovatelné tablety (ODT)

Perorální dispergovatelné tablety patří mezi pevné lékové formy, které se po vložení na jazyk rozpadají během několika sekund. Jedná se o novější lékovou formu, která byla uvedena na trh v 80. letech 20. století.²⁷

Perorální tablety dispergovatelné v ústech (ODT) jsou podle Českého lékopisu neobalené tablety, které se po vložení do úst rychle dispergují ještě před jejich spolknutím.²⁸ Vkládají se na jazyk, kde se v přítomnosti malého množství slin rychle rozpadají nebo rozpouštějí za současného uvolnění účinné látky. Vzniklý roztok nebo disperze je následně spolknuta a léčivá látka se vstřebá přes gastrointestinální trakt jako u konvenční lékové formy. ODT tablety mají rychlejší nástup účinku a vyšší biologickou dostupnost. Vstřebávání léčivé látky může probíhat už v dutině ústní. Léčivá látka proniká přes sliznici dutiny ústní přímo do krve a snižuje se tak její jaterní first-pass efekt. To je velkou výhodou pro léčiva, která podléhají jaternímu metabolismu, při kterém mohou vznikat také toxické metabolity.

Vlastnosti ODT tablet závisí i na technologii použité během jejich přípravy. Důležitou vlastností je rychlý rozpad a rozpuštění nebo vznik disperze v malém množství slin bez nutnosti přítomnosti vody.

ODT tablety jsou vhodné pro děti a pacienty vyššího věku, kteří mohou mít problémy s polykáním nebo žvýkáním pevných lékových forem. Dále se mohou s výhodou použít u pacientů, kteří nejsou schopni polknout pevné lékové formy (například ze strachu, že se udusí). ODT tablety jsou přínosem pro pacienty trpící schizofrenií a jinými psychickými nemocemi, nespolupracující pacienty (dávají si tablety pod jazyk) a také pro pacienty, kteří trpí zvracením. S výhodou je mohou použít i pacienti, kteří jsou na cestách a nemají přístup k vodě, nebo jí mají jen malé množství.²⁷

5.2.1. Vlastnosti ODT

Nezbytnými vlastnostmi ODT tablet, jak již bylo popsáno výše, je jejich schopnost se rychle rozpadnout a dispergovat nebo se rozpustit v přítomnosti slin. Tím je eliminována potřeba vody k zapití tablet. Rychlý rozpad je připisován rychlému průniku vody do tablet. K dosažení rychlého rozpadu této lékové formy je nutné maximalizovat porózní strukturu tablety, přidat vhodná rozvolňovadla a použít ve vodě vysoce rozpustné pomocné látky.²⁹

Požadované vlastnosti ODT tablet:

- Po podání do ústní dutiny se rychle rozpadají, rozpouštějí během několika sekund, nezanechávají žádné zbytky a není potřeba voda pro rozpad tablety
- Vysoce stabilní tablety - dostatečná pevnost pro odolávání procesům při výrobě i následné manipulaci, balení, odolnost vůči vlhkosti a teplotě
- Vyšší biologická dostupnost než u konvenčních tablet
- Rychlý nástup účinku
- Příjemná chuť
- Nákladová efektivnost

Výhody:^{29,30,31,32}

- Přesnost dávkování – pevná léková forma poskytuje dobré fyzikální a chemické vlastnosti
- Biologická dostupnost – ODT tablety mají lepší biologickou dostupnost než konvenční tablety a ke vstřebávání dochází již v dutině ústní, hltanu a jícnu
- Rychlý nástup účinku – k uvolnění účinné látky dochází ihned po vložení ODT tablet na jazyk. Účinná látka se tak může začít absorbovat již v dutině ústní
- Compliance a jednoduchost podání – rychlý rozpad lékové formy bez přítomnosti vody nebo jen jejího malého množství umožňuje užití těchto

tablet u pacientů, kteří mají problémy s polykáním. Další vhodnou skupinou pacientů jsou děti, senioři, pacienti upoutaní na lůžko. Vzhledem k rychlému rozpadu tablety nehrozí obstrukce dýchacích cest a udušení

- Jednoduché balení – tablety se balí do blistrů

Nevýhody:^{29,30,31,32}

- Některé ODT tablety jsou hygroskopické a musí být uchovávány v suchu
- Některé ODT tablety vyžadují speciální obaly
- Maskování chuti léčiv s nepříjemnou chutí
- Často mají nízkou radiální pevnost

U léčiv pro výrobu ODT tablet musí být zváženo několik faktorů. Nevhodná jsou léčiva, která mají řízené uvolňování, hořkou nebo jinak nepříjemnou chuť a maskováním nelze dosáhnout zlepšení. Taktéž nevhodná jsou léčiva s krátkým biologickým poločasem, častým dávkováním a léčiva podléhající first-pass metabolismu.³⁰

5.2.2. Maskování chuti

U mnoha účinných látek, které jsou převážně hořké až pálivé, je nutné maskovat nepříjemnou chuť. Tento proces výroby tablet komplikuje a finančně zatěžuje, ale právě chuť je pro ODT tablety a compliance pacienta rozhodující.^{31,33,34,35}

Pro úpravu chuti léčiv neexistuje univerzální metoda díky rozdílným vlastnostem účinných látek. Využívají se hlavně fyzikálně-chemické a technologické metody.³³

1) Fyzikálně-chemické metody:^{31,33}

Tyto metody využívají látky nebo chemické reakce, při kterých dochází k reverzibilní změně struktury molekuly účinné látky. To vede k odstranění nepříjemné chuti nebo snížení vnímání chuti v ústech.

- Využití příchutí a sladidel – používají se látky přírodního i syntetického charakteru. Často se jedná o extrakty ve formě pudrů, prášků a alkoholické a

vodné roztoky či sirupy. Používá se jahodové, třešňové, pomerančové aroma, ale také exotičtější příchutě, jako je hřebíčkové, skořicové či vanilkové aroma. Sladidla plní nejen funkci ochucovadla, ale i plniva. Nejčastěji se používá mannitol, sorbitol, xylitol, laktosa, z přírodních sladidel pak steviosid.

Z patentovaných technologií využívá tento typ maskování chuti technologie WOWTAB® a Zydis®.

Účinnost této metody je omezena v případě vysoce hořkých nebo ve vodě vysoce rozpustných léčiv podávaných ve vysokých dávkách.³⁶

- Snížení rozpustnosti léčiva úpravou pH – člověk vnímá chuť jen u rozpuštěných látek. Dutina ústní má pH neutrální. Pokud pH poklesne pod 5,9, dojde ke snížení rozpustnosti a tedy i vnímání chuti léčiva. Mezi látky snižující rozpustnost léčiva patří uhličitan sodný, hydrogenuhličitan sodný, hydroxid sodný a uhličitan vápenatý.
- Tvorba inkluzních komplexů – některá léčiva obsahují aminoskupiny, které způsobují nepříjemnou chuť. Pro zlepšení chuti lze aminoskupiny blokovat látkami za tvorby komplexů. Nejčastěji se používají iontoměničce nebo cyklodextriny.
- Tvorba proléčiv – proléčiva přijímáme v neaktivní formě, která se v lidském těle mění na aktivní metabolity. Využívají se ke zvýšení nebo snížení rozpustnosti ve vodě, ke zvýšení lipofility, k maskování chuti či snížení nežádoucích účinků. Tvorba proléčiv byla využita např. u opioidních analgetik.³³
- Využití anestetik a šumivých látek – látky s anestetickým účinkem (benzokain) znecitlivují chuťové pohárky, čímž dochází k potlačení nevhodné chuti léčiv. Šumivé látky produkují oxid uhličitý a podporují tak rychlý rozpad tablety a snížení vnímání chuti. Mezi šumivé látky patří uhličitan draselný, uhličitan vápenatý, hydrogenuhličitan sodný.

2) Technologické metody:^{31,33}

- Potahování tablet a mikroenkapsulace – potahováním tablet se vytváří bariéra mezi dutinou ústní a léčivem a tím lze také zlepšit vlastnosti tablet. Potahování tablet probíhá za sucha nebo za vlhka. Při potahování za vlhka dochází k obalování částic disperzí pomocných látek (např. ethylcelulosa, hydroxypropylmethylcelulosa, karboxymethylcelulosa, laktosa, celulosa, proteiny) ve vodě nebo v organických rozpouštědlech. Mezi nevýhody potahování za vlhka patří nutnost odstranění rozpouštědla pro dosažení minimální vlhkosti a možná toxicita rozpouštědla.

U potahování za sucha jsou velké částice potahovány malými částicemi bez přítomnosti rozpouštědla. Z metod lze využít potahování za přítomnosti magnetických částic. Tato metoda je vhodná pro citlivé organické látky. Další možností je potahování pudrovou technologií, kde dochází k adhezi částic mechanicko-chemicky nebo pomocí změkčovadla (k pokrytí měkkých částic citlivých na teplo).³⁷

Při mikroenkapsulaci jsou malé kapky nebo malé částice léčiva potaženy polymerem, čímž vzniká film nerozpustný v ústech.

Potahování tablet a mikroenkapsulace se u maskování chuti pro ODT tablety nepoužívá, protože se prodlužuje doba rozpadu.

- Sprejové sušení – při tomto procesu dochází k rychlému a šetrnému odstranění rozpouštědla za vzniku suchého prášku s malou velikostí částic. Ochucovadla, rozvolňovadla a další pomocné látky pro přípravu ODT tablet mají často konzistenci jemného prášku. Po smísení se sprejově sušeným materiálem se získá směs, která má nevyhovující sypanost a vlastnosti pro lisování ODT tablet (dobrá stlačitelnost, ale delší doba rozpadu). Řešením jsou novější typy sušáren s horním a dolním proudem sušícího vzduchu, kdy prachové částice aglomerují a zvyšuje se tak jejich velikost. Touto metodou je možné maskovat i velmi hořkou chuť, např. pro hydrochlorid ondansetronu byl k maskování chuti použit chitosan v poměru 1:1.³³

- Lyofilizace – pro maskování chuti se používají různá ochucovadla a sladidla (mannitol, sorbitol). Při lyofilizaci dochází nejprve ke zmražení produktu, následně se provádí primární a sekundární sušení. Nejúspěšnější patentovanou technologií je metoda Zydis[®], která se používá k maskování chuti u léčiv, jako je piroxikam, loperamid, olanzapin, ondansetron, selegilin.³⁸

Příklady patentovaných technologií pro úpravu chuti tablet:³⁵

- Microcaps[®] je patentovaná technologie firmy Aptalis Pharmaceutical Technologies, USA. Každá částice léčiva je potažena polymerní membránou, čímž dochází k odstranění nepříjemné chuti a zároveň se snižuje potřeba přidávat sladidla nebo různé příchutě.
- Fastmelt[®] technologie firmy Athena Pharmaceutiques SAS, Francie využívá stejně jako Microcaps[®] proces mikroenkapsulace.
- Micromask[®] technologie je založena na tvorbě mikrosfér, které obsahují léčivou látku.
- Antimask[®] technologie vytváří hydrofilní hydrogelový povlak, který má vhodné organoleptické vlastnosti.

Hodnocení maskování chuti:

Dosud neexistují žádné lékopisné normy pro hodnocení maskování chuti. Při testování in vivo se hodnotí chuť, vůně nebo pachův tablety. Hodnocení je však velmi subjektivní. K metodám in vitro patří například HPLC, při které se sleduje uvolňování léčiva v roztoku simulujícím sliny při pH 6,8, spektrofotometrie, při které se stanovuje koncentrace účinné látky v roztoku, nebo elektronický „jazyk“.^{31,33}

Studie³⁶ z roku 2017 se zabývala maskováním chuti ODT tablet obsahujících cetirizin hydrochlorid, který má výrazně hořkou chuť. Pro maskování chuti cetirizinu byla použita technika sprejového sušení s polymerem Eudragit[®] E PO (nosič léčiva). Hodnocení účinnosti maskování chuti bylo provedeno pomocí elektronického jazyka, HPLC analýzy a metodou in vivo, kdy šest zdravých dobrovolníků hodnotilo výslednou chuť tablet (0 – příjemná, 1 – mírně příjemná, 2 – nepříjemná). Navržené formulace měly vhodné mechanické vlastnosti, krátkou dobu rozpadu. Po posouzení

maskování chuti bylo zjištěno, že mikročástice s Eudragit® E PO jsou vhodnými nosiči cetirizinu hydrochloridu a mohou být použity pro formulaci ODT tablet.

5.2.3. Mechanismy rozpadu ODT tablet

1. Bobtnání

Bobtnání je proces, při kterém dochází ke zvětšování objemu materiálu (např. škrob, kroskarmelosa, krosповidon) po kontaktu s vodou. Překonává se přilnavost dalších složek v tabletě, což způsobí její rozpad.²⁹

2. Pórovitost a kapilární působení

Pórovitost tablety umožňuje pronikání tekutiny do tablet. Přidaná rozvolňovadla vytváří hydrofilní síť a zlepšují tak pronikání tekutiny mezi částice. Tím dojde k oslabení přitažlivých sil mezi částicemi a tableta se rozpadne.²⁹

3. Deformace

Během lisování dochází k elastické i plastické deformaci částic. Po kontaktu s vodou nebo jiným vodným médiem se díky elastické složce deformace částice snaží získat svůj původní tvar. Toto zvýšení velikosti pak vede k rozpadu tablety.²⁹

4. Rozpad v důsledku dezintegrace částic a působení repulzních sil

Tento mechanismus vysvětluje bobtnání tablety obsahující nebobtnavý materiál. K rozpadu tablet dochází na základě odpuzování částic po působení vody.²⁹

5.2.4. Pomocné látky pro výrobu ODT tablet

- Plniva^{39,40}

Plniva patří mezi hlavní pomocné látky pro výrobu ODT tablet. Zvyšují objem lékové formy a podílí se na textuře tablet. Jako plniva se používají cukerné látky, jako je mannitol, polydextrosa, lactitol, laktosa a její deriváty. Tyto látky jsou rozpustné ve vodě a mají příjemné chuťové vlastnosti. Plniva tvoří 10-90 % hmotnosti výsledné tablety.

- **Pojiva^{39,40}**
Pojiva udržují integritu tablety před podáním. Jako pojiva se používají polyvinylalkohol, polyvinyl pyrrolidon, hydroxypropylmethylcelulosa.
- **Rozvolňovadla^{30,40}**
Zvyšují rychlost rozpadu ODT a disoluce léčivé látky. Přítomnost dalších látek, jako jsou ve vodě rozpustné pomocné látky nebo šumivé látky, také zvyšuje rychlost rozpadu tablet. Zvýšení rychlosti rozpadu tablet může být dosaženo použitím superrozvolňovadel (crospovidon, MCC, modifikovaný kukuřičný škrob, karboxymethylceluloza).
- **Ochucovadla^{39,40}**
Mezi ochucovadla patří vanilková, citrusová a různé ovocné silice. Tyto látky zlepšují chuť, čímž zvyšují také compliance pacienta.
- **Povrchově aktivní látky, emulgátory^{39,40}**
Povrchově aktivní látky snižují povrchové napětí a usnadňují tak solubilizaci ODT tablet. Mezi povrchově aktivní látky patří laurylsíran sodný, polyoxyethylen stearát, dodecylsíran sodný.
Emulgátory napomáhají stabilizaci nemísitelných směsí. Využívají se alkylsulfáty, estery propylenglykolu, lecitinu, sacharózy aj. Tvoří 0,05-15 % hmotnosti vzniklé tablety.
- **Barviva⁴⁰**
Zlepšují vzhled a organoleptické vlastnosti lékové formy. Používá se červený oxid železa, amaranth.
- **Kluzné látky^{39,40}**
Mezi kluzné látky patří kyselina stearová, talek, polyethylenglykol, magnesium stearát, koloidní oxid křemičitý. Tyto látky zlepšují tokové vlastnosti směsi, snižují tření a zamezují lepení materiálu na lisovací trny a stěny matrice během lisovacího procesu.

5.2.5. Výroba

Pro výrobu ODT tablet se využívá mnoho různých technik. Některé podléhají patentové ochraně.

1. Lyofilizace (mrazové sušení)^{29,32,39,41,42,43}

Podstatou lyofilizace je odstraňování vody z roztoků léčiv a pomocných látek. Děj probíhá ve dvou fázích a to ve stavu ledu a ve stavu adsorbované vody. Důvodem používání této metody je především následně snadné rozpouštění produktů.

Nejprve je účinná látka rozpuštěna nebo dispergována ve vodném roztoku, který obsahuje rozpustné pomocné látky, jako je želatina, mannitol, škrob, a výsledná směs je nalita do blistru. Snížením tlaku a zmražením roztoku při teplotách pod -18 °C dochází k oddělení vody ve formě ledu (pomalé chlazení – velké krystalky ledu – větší póry – cesta průniku vody/slin při vložení do úst) a k přeměně rozpuštěných látek na krystalickou nebo amorfní fázi. Poté následuje primární (sublimace ledu) a sekundární (desorpce vody) sušení. Nakonec je blister uzavřen, aby byla tableta chráněna před okolními vlivy. Výsledkem je produkt, který je značně pórovitý a má velký specifický povrch. Díky této struktuře voda rychle proniká do tablety a dochází tak k rychlému rozpadu tablety po vložení do ústní dutiny. Ideální léčivo by mělo být bez chuti, ve vodě nerozpustné, s velikostí částic menší než 50 µm. Slabě rozpustná léčiva pak často nevyžadují ani úpravu chuti. Někdy jsou i rozpustná léčiva měněna na slabě rozpustná.

ODT tablety připravované metodou lyofilizace mají kratší dobu rozpadu v porovnání s ostatními pevnými lékovými formami.

Nevýhodou mrazového sušení je však vysoká cena, dlouhá doba procesu sušení, nedostatečná odolnost tablet v klasických blistrech nebo omezená možnost vysoké koncentrace účinných látek. Pro zvýšení stability se může použít např. směs mannitolu (50 %) a přírodní gummy (0,07 – 3,2 %), jako je xanthinová, akaciová guma nebo tragantha.⁴¹

Proces lyofilizace využívají i mnohé patentové technologie, jako je např. Durasolv[®], Oraquick[®], Orasolv[®], Wowtab[®] či Zydis[®]. Na trhu je k dispozici několik lyofilizovaných přípravků, jako jsou např. Claritin[®] RediTabs[®] (loratadine, Schering plough Corp., USA), Zyprexa[®] (Olanzapine, Eli Lilly, Indianapolis) a Felden[®] Flash (piroxicam, Pfiser Inc., NY).⁴⁴

Studie z roku 2013 hodnotila použití maltodextrinů pro přípravu lyofilizovaných ODT tablet obsahujících nimesulid. Z práce vyplývá, že ODT tablety připravené v této studii by mohly být vhodnou alternativou k formulacím nimesulidu, které jsou nevyhovující pro pacienty, jako je intramuskulární nebo rektální podání.⁴⁴

2. Tvarování^{29,31,39,41}

Pro ODT tablety vyráběné touto technologickou metodou existují dva způsoby výroby a to tvarování lisováním a tavením.

Při tvarování lisováním se nejprve zvlhčí prachová směs. Ta je navlhčena v alkoholových rozpouštědlech a lita do forem. Následně dochází ke kompresi pod nižším tlakem, než je používán u konvenčních tablet. Rozpouštědlo je pak odstraněno sušením za normální teploty. Takto vzniklé tablety jsou pak méně kompaktní než konvenční tablety.

Ve druhém případě se ODT tablety vyrábí tavením. Vzniklá suspenze účinné látky s cukry (mannitol, laktóza, sorbitol, sacharóza, xylitol) a agarem je následně nalita do blistrů. Disperze pak tuhne do konzistence gelu při pokojové teplotě a nakonec se suší při teplotě 30 °C ve vakuu. ODT tablety připravené touto technologií mají lepší chuť. Doba rozpadu a rychlost rozpouštění závisí na tom, zda bylo léčivo rozpuštěno nebo ve formě disperze.

ODT tablety připravované tímto technologickým postupem nemají velkou mechanickou pevnost a mohou se zlomit během manipulace nebo při otevírání blistrů. Řešením může být přidáním pojiv (PEG, polyvinylpyrrolidon), která zlepšují konzistenci a brání rozbití tablet.

Ve studii Modi a Tayade⁴⁵ byla zkoumána disoluce ODT tablet valdekoksiibu připravených metodou tvarování. K účinné látce byl přidán polyvinylpyrrolidon a připraveny tablety. Bylo zjištěno, že tato metoda může být použita pro zlepšení rozpustnosti valdekoksiibu.

3. Cotton candy proces^{29,32,39,40,43}

Tato metoda zahrnuje přípravu vláken krystalické struktury (strukturou podobné cukrové vatě). Vlákna jsou připravena ze sacharidů (sacharóza, laktóza, dextróza, fruktóza) při teplotě 82,22 °C až 180 °C, kdy dochází k současnému tavení a

odstředování. Jiné polysacharidy, jako jsou polymaltodextriny a polydextrosa, se připravují při teplotě o 30-40 % nižší. Vzniklá matricová příze se rozemele a smísí s excipienty a účinnými složkami. Poté dochází ke stlačování a vznikají tak ODT tablety.

Vzniklá tableta má dostatečnou pevnost a může obsahovat velké množství léčivé látky.

Tato technologická metoda není vhodná pro termolabilní látky.

4. Lisování^{29,32,39,41,42,43}

Při lisování dochází ke zhutňování směsi pod vlivem tlaku. Následující technologie využívají metodu lisování.

Krystalický přechod⁴⁶ – Sacharidy se dělí do dvou skupin a to na sacharidy s nízkou lisovatelností (mannitol), které mají krátkou dobu rozpadu, a na sacharidy s vysokou lisovatelností (maltosa), které mají dostatečnou pevnost. Pro zlepšení vlastností sacharidů s nízkou lisovatelností se provádí potahování částic nebo granulace se sacharidy s vysokou lisovatelností. Získá se tak produkt, který má dostatečnou pevnost a krátkou dobu rozpadu.

Nejdříve dochází k lisování dvou sacharidů, z nichž jeden je maltosa v amorfním stavu. Poté následuje proces formování, kdy dochází k přechodu z amorfního na krystalický stav při teplotě 25°C a relativní vlhkosti 70 %. Vznikají tablety s dostatečnou pevností a rychlou dobou rozpadu.⁴¹

Fázový přechod – Tato metoda závisí především na bodech tání dvou cukerných alkoholů, z nichž jeden má nízký a druhý vysoký bod tání. Směs dvou cukerných alkoholů je lisována a následně dochází k zahřívání produktu lisování při teplotě mezi jejich body tání. Před procesem zahřívání nemají tablety dostatečnou pevnost díky nízké stlačitelnosti a vyšším vazbám. Ta se zvyšuje při zahřívání díky difuzi a tuhnutí cukerných alkoholů.

Sublimace – Konvenční tablety obsahující ve vodě rozpustné látky mají v důsledku nízké porozity dlouhou dobu rozpadu. Aby se tablety rychle rozpadaly, je

nutná vysoce porózní struktura matrice. Toho lze docílit procesem sublimace. Sublimace je proces, při kterém dochází k odstranění těkavých látek z tablet za účelem získání větší pórovitosti. Vysoce těkavé složky, jako je kafr, uhličitan amonný, hydrogenuhličitan amonný, kyselina benzoová, naftalen, anhydrid kyseliny ftalové či močovina, jsou společně s dalšími excipienty lisovány do tablet. Těkavé látky jsou následně odstraněny sublimací např. ve vakuové sušárně, čímž dojde k vytvoření vysoce porézní struktury.⁴⁷ Pro zlepšení porozity matrice mohou být použita rozpouštědla, jako je benzen nebo cyklohexan.

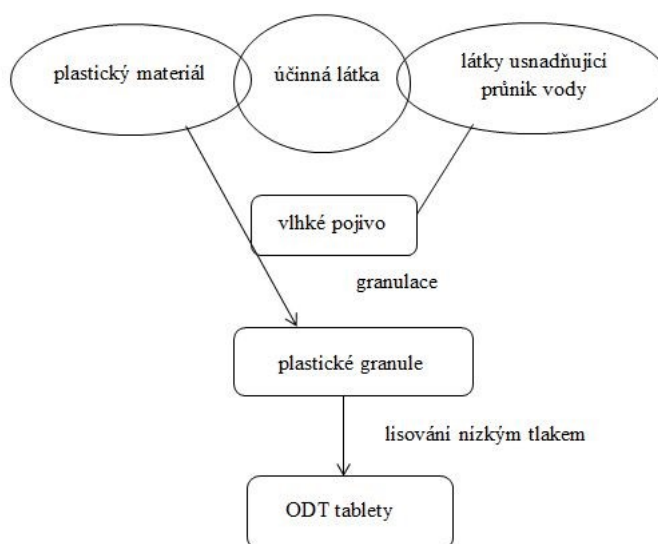
Ve studii vedené Patel a Patel⁴⁸ byly připravovány ODT tablety obsahující etorikoxib metodou sublimace. Nejprve byly připraveny granule pomocí vlhké granulace obsahující etorikoxib, aspartam, mannitol, crospovidon (desintegrant) a sublimační činidlo (kafr, menthol, uhličitan amonný). Menthol sublimoval ve vakuu za vzniku porózních granulí, které byly následně lisovány do tablet. Výsledky ukázaly, že sublimace zvyšuje disoluci etorikoxibu.

Přímé lisování – Přímé lisování je nejčastější, nejjednodušší a ekonomicky nejvýhodnější používaná technika pro výrobu tablet. Využívají se konvenční lisovací stroje a snadno dostupné pomocné látky. Velikost a pevnost tablet ovlivňují rychlost rozpadu tablet. Z tohoto důvodu se vyrábí malé tablety za použití nízké lisovací síly. Pro zvýšení rychlosti rozvolňování a rozpouštění tablet je možné použít rozvolňovadla. Rozvolňování a rozpouštění tablet pak závisí nejen na přítomnosti rozvolňovadel, ale i na množství pomocných látek a jejich rozpustnosti ve vodě.

Metoda vlhké granulace – Tato metoda je založena na tvorbě vysoce plastických granulí. Nejprve dochází ke tvorbě směsi obsahující plastický materiál, látky usnadňující průnik vody do tablet a účinné látky, poté probíhá granulace, při které vznikají plastické granule. Poté dochází k sušení a následně je směs lisována pod nízkým tlakem (Obr. 5).

Zvolený plastický materiál (např. mannitol) musí být porózní, ve vodě rozpustný nebo dispergovatelný a považován za farmaceuticky bezpečný. Vysoce plastické granule si zachovávají porézní strukturu i po lisovacím procesu, což umožní rychlou absorpci vody a následnou desintegraci vyrobené tablety.

Ve studii Shery a kol.⁴⁹ bylo hlavním cílem vyvinout ODT tablety obsahující glibenklamid na bázi vysoce plastických granulí. Cílem zkoumání byly různé kyseliny a uhličitany pro šumivý systém. Tyto systémy jsou nestabilní v přítomnosti stopového množství vody, proto byla kyselina citronová potažena polyethylenglykolem (PEG) a hydrogenuhličitan sodný byl smíchán s mannitolem. PEG 1000 taje při tělesné teplotě a nezpůsobuje tak následnou reakci mezi kyselinou a bází. Ze studie lze vyvodit, že potažení kyselých materiálů PEG a smísením s alkalickým materiálem potaženým cukerným alkoholem by mohlo významně zlepšit stabilitu šumivých tablet bez snížení rychlosti rozpouštění.



Obrázek č. 5: Schéma metody vlhké granulace^{cit. 41}

Patentované technologie pro přípravu ODT tablet

1. Orasolv[®] 29,31,41,43

Tato technologie je patentována firmou CIMA Labs, USA. Využívá metodu přímého lisování za nízkého tlaku. Směs obsahuje šumivé přísady a pomocné látky maskující nepříjemné chuťové vlastnosti. Tableta také může obsahovat různé množství účinné látky v množství menším než 1 mg až do 500 mg.

Proces zahrnuje přípravu mikročástic obsahujících účinnou látku. Dochází k tvorbě disperze účinné látky ve vhodných polymerech (methylcelulosa, ethylcelulosa, kyselina metakrylová) s dalšími excipienty, jako je mannitol a oxid hořečnatý, které pak napomáhají uvolnění léčiva z polymerního materiálu.

Připravené mikročástice, šumivé látky, barviva, sladidla a další pomocné látky jsou smíchány a následně lisovány nízkým lisovacím tlakem. Po kontaktu šumivých látek (kyselina jablečná, kyselina vinná, kyselina citronová, uhličitan sodný, hydrogenuhličitan draselný aj.) s vodou nebo slinami dochází k reakci a uvolňuje se oxid uhličitý. Tableta se rozpadá do jedné minuty.

Tablety jsou náchylné na vlhkost, proto je nutné je balit do speciálních obalů.

2. Durasolv[®] 29,31,41,43

Vychází z technologie Orasolv[®]. Tablety obsahují ne zcela stačitelné pomocné látky, jako jsou sacharidy a cukerné alkoholy (dextrosa, mannitol, sorbitol, laktosa, sacharosa) a mazadla. Složky směsi jsou tvořeny jemnými částicemi, které zaujímají velký povrch, což vede ke zvýšení disoluční rychlosti.

Oproti technologii Orasolv[®] jsou tablety odolnější vůči mechanickému poškození, protože se při tabletování používá vyšší lisovací tlak. Výsledná léková forma je balena do běžně používaných obalů (blistry, vialky).

Výhodou této metody jsou nízké výrobní náklady, rychlejší výrobní výkon, standardní výrobní technika, materiál a formy balení.

Mezi nevýhody této technologie patří nemožnost použití vysoké dávky účinné látky a delší čas rozpadu.

3. Wowtab[®] 31,39,41,43

Wowtab[®] technologie byla vyvinuta firmou Yamanouchi Pharma Tech., USA. Pro výrobu ODT tablet se používá směs sacharidů. Sacharidy byly rozděleny do dvou skupin: sacharidy zvyšující disoluci a mající horší lisovatelnost (mannitol, laktosa, glukosa, sacharosa, aj.), a sacharidy s dobrou lisovatelností (maltosa, sorbitol, maltitol) ale pomalou disolucí. Dle různých patentů neexistuje sacharid, který by poskytoval tablety s vysokou pevností a rychlým rozpadem.³¹ Z tohoto důvodu pak byl sacharid s horší lisovatelností granulován se sacharidem s dobrou lisovatelností.

Takovou kombinací byla získána formulace pro výrobu tablet lisováním. Výsledné tablety měly dostatečnou pevnost a rychle se rozpadaly ve vodě nebo ve slinách (1-40 sekund).

4. Flashtab[®] 31,41

Technologie Flashtab[®] byla vyvinuta společností Prographarm, Francie.

K tvorbě tablet se používají potažené částice léčiva v kombinaci s rozvolňovadly (crospovidon, croscarmelosa) a bobtnajícími látkami (škrob, mikrokrystalická celulóza). Mohou také obsahovat vysoce rozpustné polyoly (mannitol, sorbitol, maltitol, xylitol), pokud nejsou použity žádné bobtnající látky. Nejprve se excipienty granulují metodou vlhké nebo suché granulace, mísí se s částicemi léčiva a lisují se. Vzniklé tablety se následně balí do blistrů z vysoce kvalitního polyvinylchloridu nebo hliníkových fólií, které poskytují vyšší ochranu proti vlhkosti oproti blistrům z běžně používaného polyvinylchloridu.

K rozpadu tablet dochází během jedné minuty.

5. Zydis[®] 29,39,41

Patentovanou technologii Zydis[®] vlastní firma R. P. Scherer, USA.

Tablety se vyrábí lyofilizací léčiva, které je rozpuštěno nebo dispergováno v základu rozpustném ve vodě (nejčastěji želatina). Získaný produkt je pak velmi porózní, lehký a křehký. Po kontaktu s vodou či slinami se ihned rozpadá.

Ideální léčivo pro tuto technologii by mělo vykazovat nízkou rozpustnost ve vodě s jemnými částicemi a dobrou stabilitu v suspenzi. Léčiva rozpustného ve vodě může být použito maximálně 60 mg. Hlavním problémem je tvorba eutektické směsi, což vede k tvorbě lesklých pevných látek při zmrazení a kolapsu nosné tekutiny během sublimace. Tento problém lze vyřešit přidáním činidla tvořícího krystal (mannitol).

Nevýhodou Zydis[®] technologie je její cena.

6. Flashdose[®] 29,41

Flashdose[®] technologie byla vyvinuta společností Fuisz Technologies, USA. Tato společnost vyvinula tři systémy pro podávání léků s rychlou disolucí. První dva, Soft Chew a EZ Chew vyžadovaly žvýkání tablety. Třetí technologií, Flashdose[®], lze

připravit strukturu vláken ze směsi sacharidů (sacharosa, dextrosa, laktosa), která připomíná cukrovou vatu. Do této struktury pak může být přidána účinná látka a výsledná směs lisována do tablet. Vzniklé tablety jsou vysoce porózní, protože se k tabletování používá nízká lisovací síla. Tablety se po kontaktu se slinami rozpadají v řádu sekund.

Tato léková forma je dále spjata s technologií CeformTM, která maskuje nepříjemnou chuť léčiva.

Pro tvorbu vláken vyžaduje sacharóza teplotu v rozmezí 82–130 °C. Ostatní polysacharidy vyžadují teplotu o 30-40 % nižší.

Příprava tablet technologií Flashdose[®] se skládá ze čtyř kroků: příprava směsi, tvorba vláken, tvorba malých částic nasekáním vláken a lisování tablet.

7. Oraquick[®] 29,41

Tablety získané technologií Oraquick[®] jsou vyráběné rozpouštěním sacharidů (sacharosa, mannitol, dextrosa, manosa aj.) a proteinů (albumin, želatina) ve vhodném rozpouštědle (voda, ethanol, izopropylalkohol). Poté následuje sprejové sušení za vzniku vysoce porózních granulí. Porozita závisí na množství použitého rozpouštědla. Následně jsou přidány další pomocné látky a léčivá látka a výsledná směs je za použití nízkého tlaku lisována do tablet.

8. Lyoc[®] 39,41

Lyoc[®] tablety jsou vyráběné metodou lyofilizace bez obsahu konzervačních látek. Pro zabránění vzniku nehomogenní směsi v důsledku sedimentace se používá velký podíl nerozpuštěného inertního plniva (mannitol). Zvýší se tak viskozita suspenze. Vysoký podíl plniva snižuje pórovitost a zvyšuje hustotu vzniklých tablet.

9. Advatab[®] 31,39,41

Technologie Advatab[®] je patentovaná společností Eurand International, Itálie.

Advatab[®] tablety mají dobu rozpadu do 30 sekund. Tato metoda se od ostatních technologií pro výrobu ODT tablet liší tím, že využívá další patentované technologie

např. Microcaps[®] (špičková technologie pro maskování chuti) a Diffucaps[®] (technologie pro řízené uvolňování).

10. Frosta[®] (Akina)^{31,41,50}

Tato technologie je založena na lisování vysoce plastických granulí použitím nízké lisovací síly. Granule připravené metodou vlhké granulace obsahují tři složky – porézní a plastický materiál (maltodextriny), látky usnadňující pronikání vody a pojiva. Následně dochází k lisování připravené tabletoviny. Vzniklé tablety mají vysokou pevnost a rychlou dobu rozpadu v rozmezí 15 – 30 sekund v závislosti na velikosti tablet.

11. Nanocrystal Technology/nanomelt[®]⁴¹

Hlavním principem Nanocrystal Technology je snížení velikosti částic, což vede ke zvýšení povrchu a rychlosti disoluce. Tato technika se používá především pro léčiva špatně rozpustná ve vodě. Částice mají velikost menší než 1000 nm.

6. Experimentální část

6.1. Použité suroviny

PEARLITOL[®] Flash

složení: mannitol (80-85 %), extra bílý kukuřičný škrob (15-20 %)

výrobce: Roquette, Francie

GLUCIDEX[®] 6D

složení: maltodextriny získané přeměnou kukuřičného škrobu

výrobce: Roquette, Francie

GLUCIDEX[®] 2

složení: maltodextriny (1-5 % amylosy a 95-99 % amylopektinu) získané přeměnou
kukuřičného škrobu

výrobce: Roquette, Francie

Pharmaburst[®]

složení: mannitol, sorbitol, crospovidon, koloidní oxid křemičitý

výrobce: SPI Pharma, Francie

Parteck[®] ODT

složení: mannitol (90-95 %), croskarmelosa sodná sůl (3-7 %)

výrobce: Merck, Německo

PROSOLV[®] ODT

složení: mannitol (60-70 %), mikrokrytalická celulóza (15-30 %), koloidní oxid
křemičitý (< 10 %), fruktosa (< 10 %), crospovidon (5 %)

výrobce: JRS Pharma, Německo

6.2. Použité přístroje a zařízení

Analytické váhy AND HR-120

Výrobce: A&D Company, Japonsko

Váživost: min. 10 mg, max. 120g

Přesnost: 0,0001 g

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

Výrobce: Zwick GmbH & Co., Německo

Je tvořen horní pohyblivou a dolní nepohyblivou čelistí.

Lisovací set Adamus HT

Výrobce: Machine Factory Group, Polsko

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

Přístroj pro měření rozměrů a drtící síly Tablet Tester 8M

Výrobce: Dr.Schleuniger Pharmatron, Švýcarsko

Přístroj pro měření oděru tablet Friabilátor Sotax FT2

Výrobce: Sotax AG, Švýcarsko

Přístroj pro měření rozpadu tablet ERWEKA ZT 301

Výrobce: Erweka GmbH, Německo

Plynový (heliový) pyknometr AccuPyc II 1340

Výrobce: Micromeritics, USA

6.3. Postup práce

Vlastní práce se skládala ze dvou hlavních částí: přípravy tablet přímým lisováním a zkoušek, které testovaly vlastnosti připravených tablet. Tablety byly vyrobeny z šesti různých koprocesovaných pomocných látek, z nichž každá látka byla lisována třemi různými lisovacími silami: 3 kN, 5 kN a 7 kN. Každou lisovací silou bylo vylisováno 55 tablet. V průběhu lisování byl zaznamenán energetický profil lisování a byla hodnocena síla potřebná pro vytlačení tablet. Dále se testovala hmotnostní stejnoměrnost, pyknometrická hustota, průměr, výška, doba rozpadu, oděr a nasákavost tablet. Získané hodnoty byly zaznamenány do tabulek a graficky zpracovány.

6.3.1. Příprava tablet

Na analytických váhách bylo naváženo pro každou tabletu 200 ± 1 mg dané koprocesované pomocné látky. Pro lisování tablet byl použit lisovací set. Dolní nepohyblivý lisovací trn byl vložen do matrice a zajištěn ocelovou pojistkou. Do složené matrice o průměru 7 mm byl kvantitativně převeden navážený vzorek. Ten byl lehce sklepán a uzavřen horním lisovacím trnem. Takto připravená matrice pak byla vložena na dolní nepohyblivou čelist lisovacího přístroje typu T1-FRO 50 Zwick/Roell a bylo spuštěno lisování. Po vylisování byla odstraněna ocelová pojistka a dolní lisovací trn a zatlačením na horní lisovací trn, popř. pomocí přístroje na lisování tablet, byla získána výsledná tableta. Soubory tablet vylisovaných pod příslušnou lisovací silou byly před dalším testováním skladovány odděleně v polyethylenových sáčcích minimálně 24 hodin.

Se všemi vzorky byly provedeny následující zkoušky.

6.3.1.1. Energetické hodnocení lisovacího procesu

Záznam síla-dráha byl použit pro hodnocení energetické náročnosti lisovacího procesu. Byla měřena energie E_1 spotřebovaná ke tření, energie plastické deformace E_2 , energie elastické deformace E_3 , celková energie E_{max} , energie lisování E_{lis} a plasticita Pl .

Plasticitu (%) lze také vypočítat ze získaných energií podle vzorce:⁵¹

$$P1=100*\frac{E2}{E2+E3} \quad (1)$$

6.3.1.2. Vytlačování tablet

Pomocí lisu T1-FRO 50 Zwick/Roell byla měřena také síla potřebná k vytlačení tablety z matrice. Po vylisování tablety byla z matrice odstraněna ocelová pojistka a dolní lisovací trn. V počítačovém programu byl nastaven průměr lisovacího setu na 7 mm a rychlost pohybu horní čelisti lisovacího přístroje na 10 mm/min.

Síla potřebná k vytlačení tablety byla stanovena u 10 jednotek každého vzorku.

6.3.2. Hodnocení tablet

6.3.2.1. Hmotnostní stejnoměrnost tablet

Z každého vzorku bylo náhodně odebráno dvacet tablet, které se následně zvažily na analytických váhách. Hmotnost jednotlivých tablet byla zaznamenána.

Ze získaných hodnot byla stanovena průměrná hmotnost a směrodatná odchylka.

6.3.2.2. Rozměry tablet, pevnost tablet

Pomocí přístroje Tablet Tester 8M byly měřeny následující parametry: rozměry tablet (výška, průměr) a síla potřebná k rozdrčení tablety. Tato zkouška byla provedena u 10 tablet z každého vzorku. Tableta byla vložena mezi dvě proti sobě postavené čelisti, z nichž jedna se pohybovala směrem ke druhé. Výsledky byly zaznamenány. Z hodnot byla následně vypočítána radiální pevnost podle vzorce:⁵²

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

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

Z hodnot získaných měření rozměrů a pevnosti tablet byl vypočítán průměr a směrodatná odchylka.

6.3.2.3. Rozpad tablet

V průběhu této zkoušky byl zjišťován čas, během kterého se rozpadne 6 náhodně vybraných tablet a žádný zbytek zkoušeného vzorku nezůstane na sítku. K měření doby rozpadu byl použit přístroj ERWEKA ZT 301. Skládá se z vodní lázně a košíčku s 6 oddělenými otvory, které mají síťové dno. Do vodní lázně byla vložena kádinka o objemu 1000 ml naplněná destilovanou vodou. Voda byla temperována na teplotu $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Do každého otvoru v košíčku byla vložena tableta a košíček po ponoření do kádinky osciloval rychlostí 28-32 krát za minutu do té doby, než došlo k rozpadu tablet a na sítku nezůstal žádný zbytek.

Ze získaných časů byl vypočítán průměr a směrodatná odchylka.

6.3.2.4. Oděr tablet

Ke zkoušce pro oděr tablet byl použit přístroj Friabilátor Sotax FT2. Jedná se o plastový bubínek s hladkým vnitřním povrchem, který brání vzniku statické elektřiny. Je připevněn ve středu k pohonu. Při otáčení bubínku se tablety převalují po přepážce, padají na stěnu bubínku a narážejí do sebe.

Tablety byly za pomoci štětečku zbaveny prachu. Z každého vzorku bylo naváženo minimálně 6,5 g tablet a byly vloženy do bubínku. Buben přístroje se otáčel rychlostí 25 ot./min. po dobu čtyř minut. Jeden cyklus měření činil 100 otáček. Po skončení testu byly tablety vyjmuty z bubínku, štětečkem zbaveny prachu a zváženy.

Rozdíl mezi původní hmotností a hmotností tablet po zkoušce byl přepočítán na procenta.

6.3.2.5. Pyknetrická hustota tablet

Hliníkový válec byl naplněn vzorkem tablet, jejichž hmotnost se pohybovala v rozmezí 4,5–6,0 g. Válec byl vložen do plynového pyknetru AccuPyc II 1340, nastavena hmotnost s přesností na desetinu miligramu. Po zapnutí přívodu plynu (helium) bylo provedeno měření.

Z výsledků byla vypočítána průměrná pyknometrická hustota tablet a směrodatná odchylka.

6.3.2.6. Nasákavost tablet

V této zkoušce bylo testováno 5 tablet z každého vzorku. Každá tableta byla zvážena s přesností na desetinu miligramu a její hmotnost zaznamenána.

Do Petriho misky byla umístěna nasákavá podložka o velikosti 5 x 5 cm. Na ni bylo pomocí pipety nanášeno 15 ml 1% vodného roztoku modrého barviva. Po umístění tablety na povrch podložky bylo zahájeno měření času.

Byly zaznamenány dva časové údaje – t_1 – doba, kdy barvivo poprvé dosáhlo horního okraje tablety

– t_2 – doba, za kterou barvivo prostoupilo celou tabletou

Po úplném nasáknutí byla tableta přenesena na celofánový přířez a opět zvážena.

Z hmotnosti suché tablety (m_0) a hmotnosti kompletně nasáknuté tablety (m_1) byla vypočítána nasákavost (WA) udávaná v procentech podle vzorce:⁵³

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

Ze získaných hodnot byl vypočítán průměr a směrodatná odchylka.

7. Výsledky

7.1. Seznam použitých zkratek

<i>LS</i>	lisovací síla [kN]
<i>E₁</i>	energie spotřebovaná ke tření [J]
<i>E₂</i>	energie nutná pro dosažení plastické deformace [J]
<i>E₃</i>	energie potřebná k plastické deformaci [J]
<i>PI</i>	plasticita [%]
<i>HS</i>	hmotnostní stejnoměrnost [g]
<i>ρ</i>	hustota [g/cm ³]
<i>O</i>	oděr [%]
<i>R</i>	rychlost rozpadu tablet [s]
<i>h</i>	výška tablet [mm]
<i>t₁</i>	doba, kdy barvivo poprvé dosáhlo horního okraje tablety [s]
<i>t₂</i>	doba, za kterou barvivo prostoupilo celou tabletou [s]
<i>WA</i>	nasákavost tablet [%]

Výsledky:

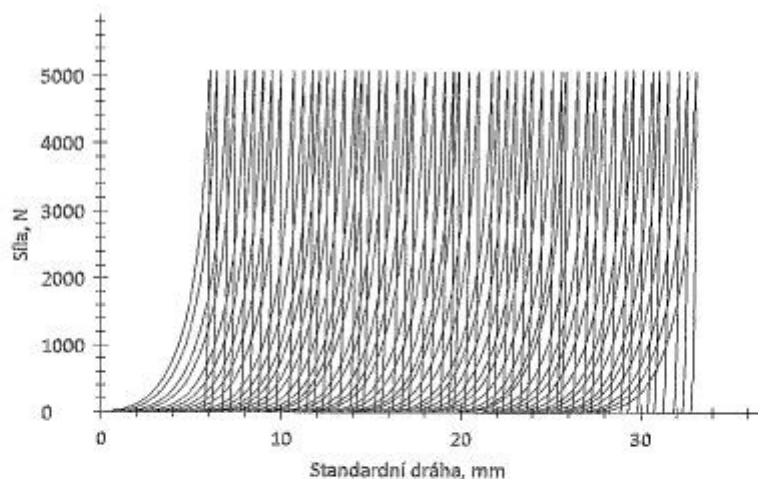
Nr	Fmax. N	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E _{max} Nm	E _{lis} Nm	EP %	PI %	h pri Fmax mm	h pri odlehčení mm
1	5075,20	10,146	4,759	0,627	15,53	5,39	65,32	88,35	105,92	106,31
2	5066,02	9,826	4,745	0,621	15,19	5,37	64,68	88,42	105,92	106,31
3	5075,25	10,067	4,770	0,620	15,46	5,39	65,13	88,50	105,96	106,34
4	5073,26	9,842	4,763	0,607	15,21	5,37	64,70	88,69	105,96	106,33
5	5061,29	10,142	4,738	0,613	15,49	5,35	65,46	88,54	105,97	106,35
6	5072,57	10,071	4,753	0,613	15,44	5,37	65,24	88,57	105,97	106,35
7	5075,82	10,086	4,721	0,614	15,42	5,34	65,40	88,49	105,95	106,34
8	5074,97	9,984	4,734	0,614	15,33	5,35	65,12	88,52	105,96	106,34
9	5065,37	10,010	4,724	0,606	15,34	5,33	65,25	88,62	105,94	106,31
10	5066,14	10,600	4,714	0,611	15,93	5,33	66,56	88,53	105,83	106,22
11	5065,10	10,546	4,807	0,656	16,01	5,46	65,87	87,98	105,81	106,20
12	5070,58	10,527	4,831	0,644	16,00	5,47	65,79	88,25	105,85	106,25
13	5061,04	10,171	4,844	0,639	15,66	5,48	64,97	88,34	105,93	106,32
14	5072,17	10,160	4,854	0,624	15,64	5,48	64,97	88,61	105,80	106,17
15	5060,60	9,919	4,815	0,618	15,35	5,43	64,61	88,62	105,93	106,31
16	5068,93	10,091	4,769	0,617	15,48	5,39	65,20	88,54	105,93	106,31
17	5069,73	10,237	4,871	0,623	15,73	5,49	65,07	88,65	106,01	106,41
18	5065,56	9,931	4,743	0,614	15,29	5,36	64,96	88,53	105,95	106,35
19	5067,98	9,543	4,852	0,612	15,01	5,46	63,59	88,79	106,05	106,43
20	5072,80	10,013	4,785	0,617	15,41	5,40	64,96	88,58	106,01	106,40
21	5069,11	9,737	4,760	0,613	15,11	5,37	64,44	88,60	106,00	106,38
22	5064,39	9,989	4,773	0,609	15,37	5,38	64,99	88,68	106,00	106,39
23	5070,66	9,997	4,732	0,601	15,33	5,33	65,21	88,73	106,00	106,36
24	5060,46	9,663	4,775	0,595	15,03	5,37	64,28	88,91	106,02	106,39
25	5050,03	10,104	4,755	0,597	15,46	5,35	65,37	88,85	105,95	106,33
26	5055,01	10,113	4,791	0,593	15,50	5,38	65,26	88,98	106,07	106,43
27	5058,69	10,349	4,747	0,592	15,69	5,34	65,97	88,92	106,01	106,38
28	5059,09	10,271	4,726	0,604	15,60	5,33	65,84	88,68	106,04	106,44
29	5052,47	9,742	4,712	0,593	15,05	5,30	64,74	88,82	106,01	106,38
30	5049,92	9,979	4,718	0,596	15,29	5,31	65,25	88,79	106,05	106,42
31	5052,72	10,000	4,733	0,595	15,33	5,33	65,24	88,82	106,02	106,41
32	5065,69	10,558	4,783	0,657	16,00	5,44	66,00	87,92	105,85	106,25
33	5075,69	10,268	4,769	0,649	15,69	5,42	65,46	88,02	105,87	106,26
34	5073,66	10,265	4,772	0,621	15,66	5,39	65,56	88,48	105,93	106,31
35	5074,90	10,306	4,693	0,613	15,61	5,31	66,02	88,45	105,88	106,25
36	5072,12	10,244	4,740	0,618	15,60	5,36	65,66	88,46	105,95	106,33
37	5068,11	9,938	4,748	0,610	15,30	5,36	64,97	88,61	106,00	106,38
38	5064,83	10,112	4,676	0,614	15,40	5,29	65,66	88,40	105,94	106,34
39	5071,82	10,369	4,674	0,610	15,65	5,28	66,24	88,45	105,93	106,33
40	5058,03	10,335	4,718	0,609	15,66	5,33	65,99	88,57	105,99	106,38
41	5059,91	9,705	4,700	0,604	15,01	5,30	64,66	88,61	105,99	106,38
42	5068,11	10,170	4,660	0,606	15,44	5,27	65,89	88,49	105,97	106,37

strana 2/3

Obrázek č. 6: Příklad protokolu lisování tablet GLUCIDEX® 6D, strana 2

Nr	Fmax. N	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E _{max} Nm	E _{lis} Nm	EP %	PI %	h pri Fmax mm	h pri odlehčení mm
43	5055,68	10,242	4,693	0,602	15,54	5,30	65,92	88,63	105,99	106,38
44	5056,96	10,063	4,716	0,599	15,38	5,31	65,44	88,74	106,01	106,39
45	5055,94	10,099	4,716	0,596	15,41	5,31	65,53	88,78	106,01	106,40
46	5075,84	10,398	4,620	0,618	15,64	5,24	66,50	88,19	105,89	106,28
47	5062,42	10,566	4,672	0,611	15,85	5,28	66,67	88,44	105,97	106,37
48	5069,31	10,311	4,714	0,604	15,63	5,32	65,97	88,63	105,99	106,38
49	5075,62	10,420	4,646	0,607	15,67	5,25	66,48	88,45	105,94	106,33
50	5055,09	10,500	4,690	0,598	15,79	5,29	66,51	88,69	106,00	106,39
51	5061,44	10,199	4,688	0,604	15,49	5,29	65,84	88,59	106,01	106,40
52	5073,36	10,220	4,699	0,609	15,53	5,31	65,82	88,52	106,01	106,40
53	5066,41	10,429	4,679	0,615	15,72	5,29	66,33	88,39	105,98	106,38
54	5056,18	10,282	4,724	0,608	15,61	5,33	65,85	88,60	106,01	106,41
55	5055,90	10,355	4,651	0,606	15,61	5,26	66,32	88,47	105,96	106,35

Grafické záznamy zkoušek:



Statistika:

Série n = 55	Fmax. N	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E _{max} Nm	E _{lis} Nm	EP %	PI %	h pri Fmax mm	h pri odlehčení mm
x	5065,38	10,149	4,739	0,613	15,50	5,35	65,47	88,55	105,96	106,35
s	7,58	0,242	0,054	0,015	0,24	0,06	0,64	0,22	0,06	0,06
v	0,15	2,39	1,14	2,39	1,56	1,16	0,97	0,24	0,06	0,05

Parametry:

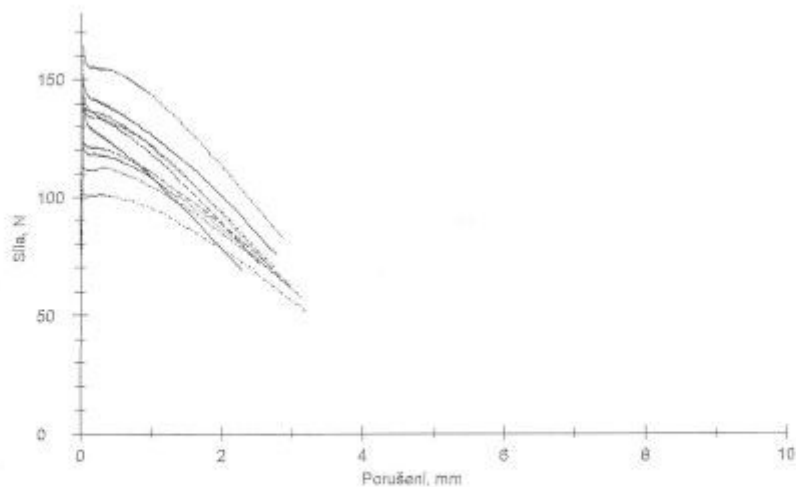
Číslo objednávky:		Zákazník:	:
Šarže:	GLUCIDEX 2 3kN	Materiál:	:
Norma:		Průřahoměr:	:
Zkoušel(a):		Snímač síly:	:

Předzatížení:	: 2 N
Rychlost předzatížování:	: 10 mm/min
Rychlost zkoušky, eidící parametr:	: 10 mm/min

Výsledky:

Nr	d0 mm	Fmax. N	Lmax mm
1	7	137,77	0,05
2	7	142,79	0,05
3	7	143,03	0,04
4	7	140,31	0,05
5	7	164,53	0,05
6	7	151,11	0,04
7	7	125,18	0,04
8	7	123,15	0,04
9	7	103,40	0,03
10	7	114,69	0,03

Grafické záznamy zkoušek:

Obrázek č. 8: Příklad protokolu vytlačování tablet GLUCIDEX[®] 2, strana 1

Statistika:

Série n = 10	d0 mm	Fmax. N	Lmax mm
x	7	134,62	0,04
s	0,000	18,05	0,01
v	0,00	13,41	21,36

Obrázek č. 9: Příklad protokolu vytlačování tablet GLUCIDEX[®] 2, strana 2

7.2. Tabulky

Tabulka č. 1: Parametry lisování pro GLUCIDEX[®] 6D, GLUCIDEX[®] 2, Pharmaburst[®]

	LS [kN]	GLUCIDEX [®] 6D	GLUCIDEX [®] 2	Pharmaburst [®]
E₁ [J]	3	5,15±0,18	8,17±0,19	8,77±0,32
	5	10,15±0,24	16,37±0,37	15,55±0,54
	7	16,57±0,33	25,13±0,42	23,05±0,53
E₂ [J]	3	3,2±0,07	4,47±0,04	2,99±0,1
	5	4,74±0,05	5,98±0,05	4,54±0,14
	7	5,96±0,06	6,91±0,09	5,96±0,2
E₃ [J]	3	0,29±0,01	0,31±0,01	0,23±0,01
	5	0,61±0,02	0,62±0,03	0,54±0,01
	7	1,11±0,04	1,16±0,03	1,00±0,01
PI [%]	3	91,66±0,23	93,50±0,13	92,92±0,30
	5	88,55±0,22	90,57±0,38	89,36±0,36
	7	84,26±0,55	85,65±0,44	85,67±0,48

Tabulka č. 2: Parametry lisování pro Pardeck[®] ODT, PEARLITOL[®] Flash, PROSOLV[®] ODT

	LS [kN]	Pardeck [®] ODT	PEARLITOL [®] Flash	PROSOLV [®] ODT
E₁ [J]	3	4,7±0,23	7,45±0,22	2,78±0,09
	5	8,95±0,43	13,38±0,38	5,89±0,25
	7	13,26±0,49	19,83±0,85	9,56±0,30
E₂ [J]	3	2,11±0,09	2,07±0,06	2,44±0,04
	5	3,32±0,17	3,2±0,14	3,68±0,07
	7	4,7±0,24	4,32±0,16	4,68±0,06
E₃ [J]	3	0,21±0,01	0,23±0,01	0,22±0,01
	5	0,52±0,01	0,54±0,01	0,54±0,02
	7	0,97±0,01	1,01±0,02	1,04±0,04
PI [%]	3	90,77±0,48	90,19±0,39	91,72±0,24
	5	86,40±0,75	85,55±0,72	87,21±0,38
	7	82,92±0,90	81,1±0,76	81,89±0,6

Tabulka č. 3: Výsledky měření pro GLUCIDEX[®] 6D, GLUCIDEX[®] 2, Pharmaburst[®]

	LS [kN]	GLUCIDEX [®] 6D	GLUCIDEX [®] 2	Pharmaburst [®]
HS [mg]	3	198,4±1,15	197,51±0,93	198,63±0,50
	5	197,84±1,19	198,93±0,51	197,40±1,08
	7	198,44±0,98	197,74±0,71	198,29±0,95
ρ [g/cm³]	3	1,2564±0,0001	1,4488±0,0015	1,2129±0,0002
	5	1,2896±0,0004	1,2795±0,0011	1,2372±0,0001
	7	1,3131±0,0006	1,2853±0,0012	1,2562±0,0001
O [%]	3	0,75	0,2	1,54
	5	0,71	0,16	9,39
	7	0,39	0,13	1,84
R [s]	3	1370,33±69,65	2668,5±111,93	11±0,00
	5	1379,67±24,72	2602,17±84,91	17,83±1,77
	7	1444±31,97	2851,5±111,64	29,83±2,41
h [mm]	3	4,627±0,09	4,598±0,06	4,878±0,04
	5	4,217±0,06	4,168±0,05	4,527±0,04
	7	3,904±0,03	3,934±0,05	4,234±0,08

Tabulka č. 4: Výsledky měření pro Pardeck® ODT, PEARLITOL® Flash, PROSOLV® ODT

	LS [kN]	Pardeck® ODT	PEARLITOL® Flash	PROSOLV® ODT
HS [mg]	3	198,85±0,63	198,78±0,58	197,71±1,20
	5	198,61±0,56	199,15±0,59	197,42±1,33
	7	198,59±0,63	199,21±0,53	197,66±1,17
ρ [g/cm³]	3	1,4981±0,0001	1,4936±0,0001	1,4995±0,0001
	5	1,4953±0,0001	1,4928±0,0001	1,4972±0,0001
	7	1,4954±0,0001	1,4917±0,0001	1,4954±0,0001
O [%]	3	0,97	4,89	0,46
	5	11,53	3,31	0,22
	7	6,05	2,6	0,13
R [s]	3	21,17±1,77	22,17±2,73	17,5±3,04
	5	29±8,70	32,33±4,68	130,67±47,77
	7	36,67±8,26	39,17±3,76	315±25,18
h [mm]	3	4,728±0,06	4,425±0,04	4,308±0,05
	5	4,422±0,04	4,112±0,03	3,94±0,03
	7	4,168±0,03	3,931±0,04	3,76±0,02

Tabulka č. 5: Výsledky měření nasákavosti tablet pro GLUCIDEX[®] 6D, GLUCIDEX[®] 2, Pharmaburst[®]

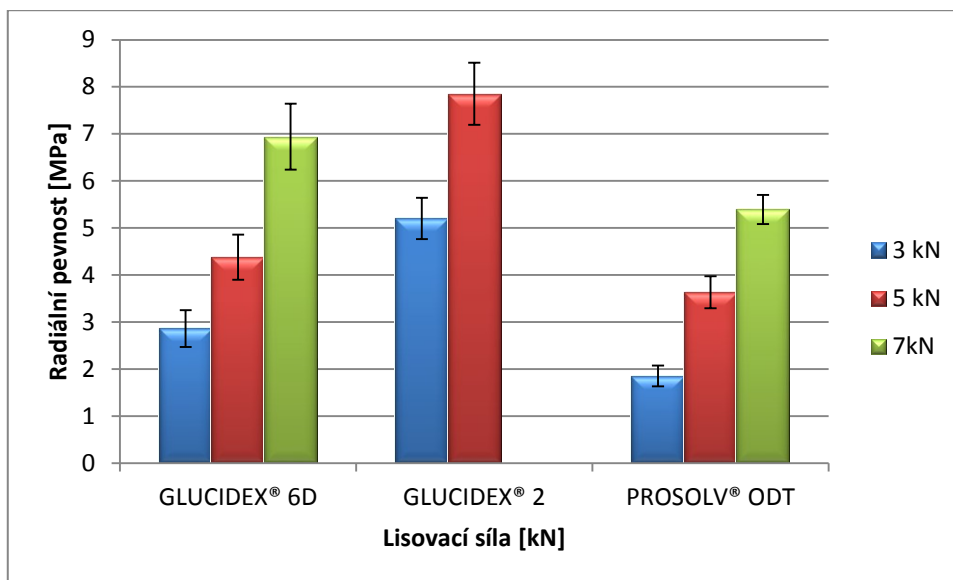
	LS [kN]	GLUCIDEX [®] 6D	GLUCIDEX [®] 2	Pharmaburst [®]
t₁ [s]	3	nesmáčí se, rozpouští se	nesmáčí se, rozpouští se	18,2±0,75
	5			21,2±5,19
	7			26,8±9,70
t₂ [s]	3	nesmáčí se, rozpouští se	nesmáčí se, rozpouští se	26,2±2,04
	5			40,8±5,88
	7			50,8±12,37
WA [%]	3	-30,19±2,37	-14,70±1,10	115,11±3,03
	5	-25,87±7,28	-11,74±2,69	116,26±4,86
	7	-27,61±3,74	-14,27±3,08	105,61±9,53

Tabulka č. 6: Výsledky měření nasákavosti tablet pro Pardeck® ODT, PEARLITOL® Flash, PROSOLV® ODT

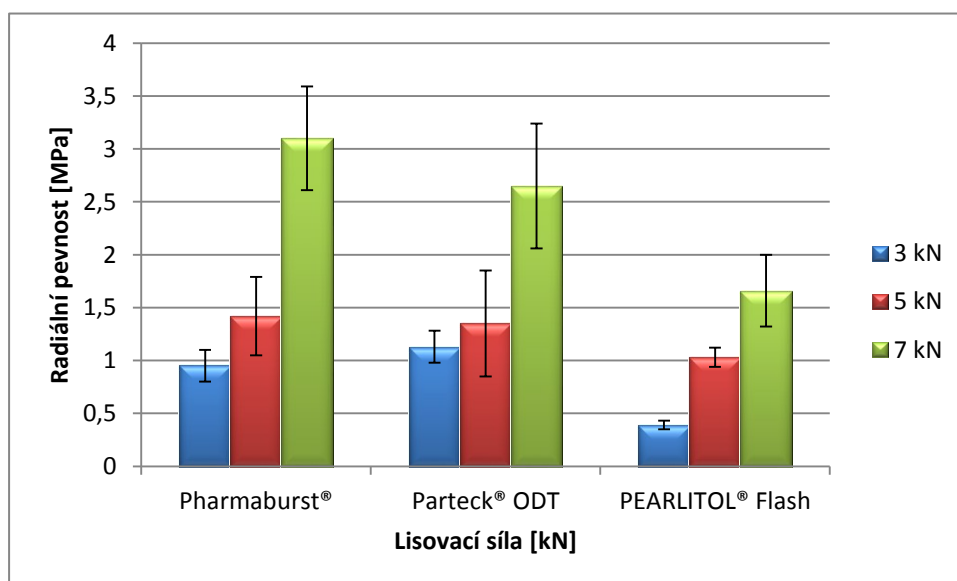
	LS [kN]	Pardeck® ODT	PEARLITOL® Flash	PROSOLV® ODT
t₁ [s]	3	41±8,79	10,6±1,2	20,6±2,42
	5	43,4±2,42	12,4±2,33	123±29,16
	7	62,8±12,20	9,4±0,8	279,6±41,26
t₂ [s]	3	78,4±7,86	15,8±1,47	35,6±5,24
	5	92,6±15,93	20,4±2,42	225,2±74,37
	7	146,2±31,90	21,4±3,14	514,8±119,77
WA [%]	3	101,33±4,85	46,29±2,64	116,10±7,62
	5	102,37±4,42	46,36±3,66	120,70±22,56
	7	104,18±3,50	50,51±3,63	102,61±16,50

7.3. Grafy

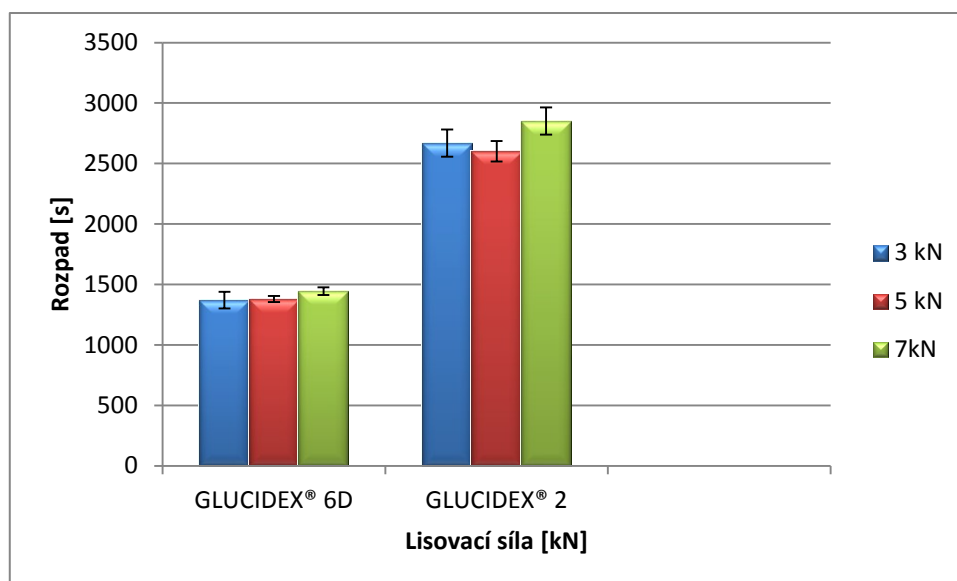
Graf č. 1: Závislost radiální pevnosti na lisovací síle pro GLUCIDEX[®] 6D, GLUCIDEX[®] 2, PROSOLV[®] ODT



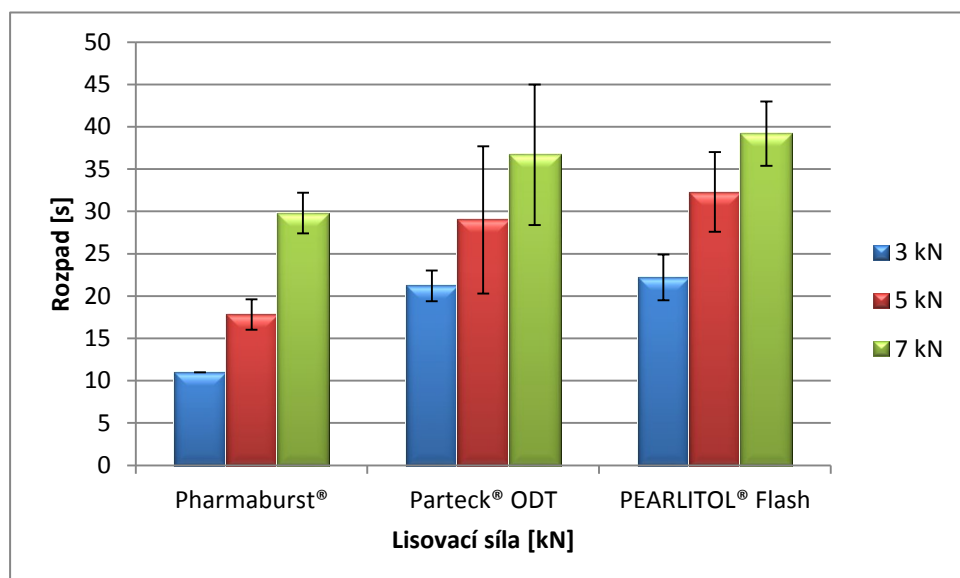
Graf č. 2: Závislost radiální pevnosti na lisovací síle pro Pharmaburst[®], Pardeck[®] ODT, PEARLITOL[®] Flash



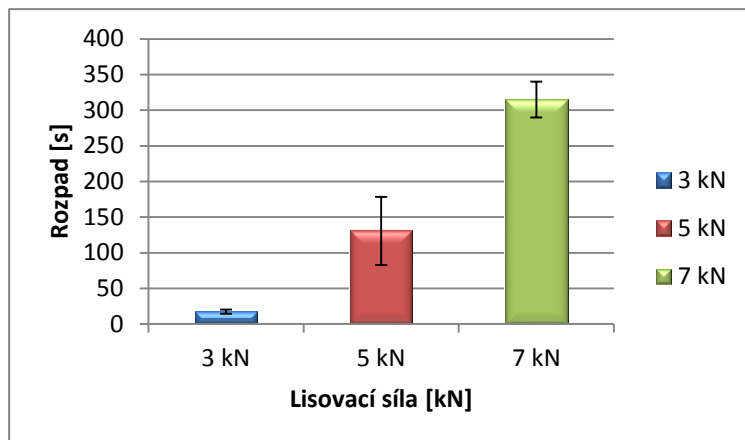
Graf č. 3: Závislost doby rozpadu tablet na lisovací síle pro GLUCIDEX[®] 6D, GLUCIDEX[®] 2



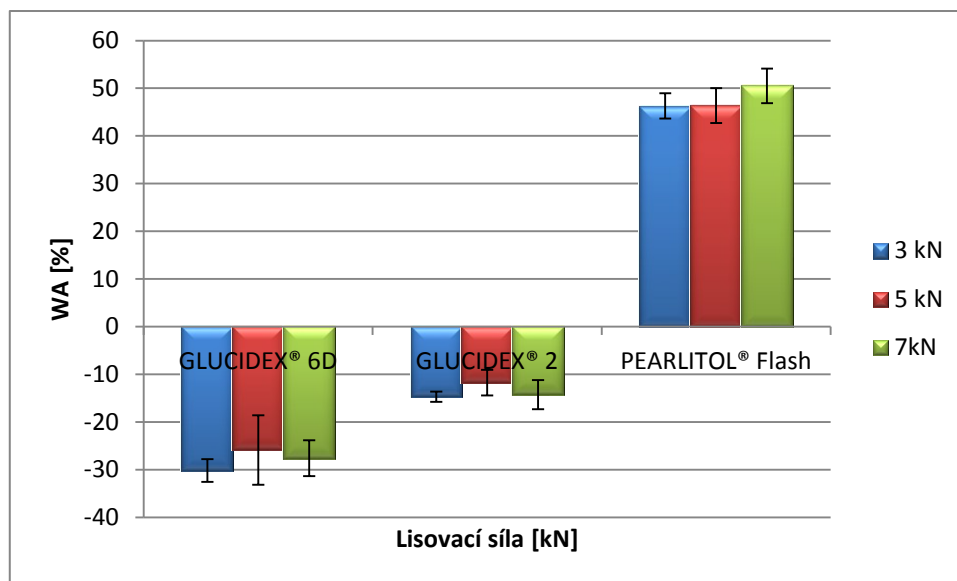
Graf č. 4: Závislost doby rozpadu tablet na lisovací síle pro Pharmaburst[®], Parreck[®] ODT, PEARLITOL[®] Flash



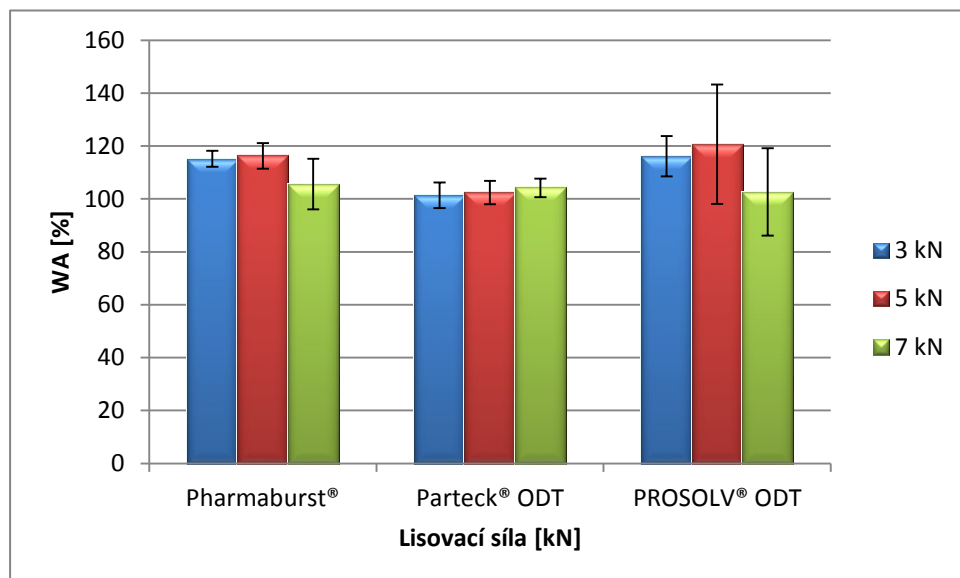
Graf č. 5: Závislost doby rozpadu tablet na lisovací síle pro PROSOLV[®] ODT



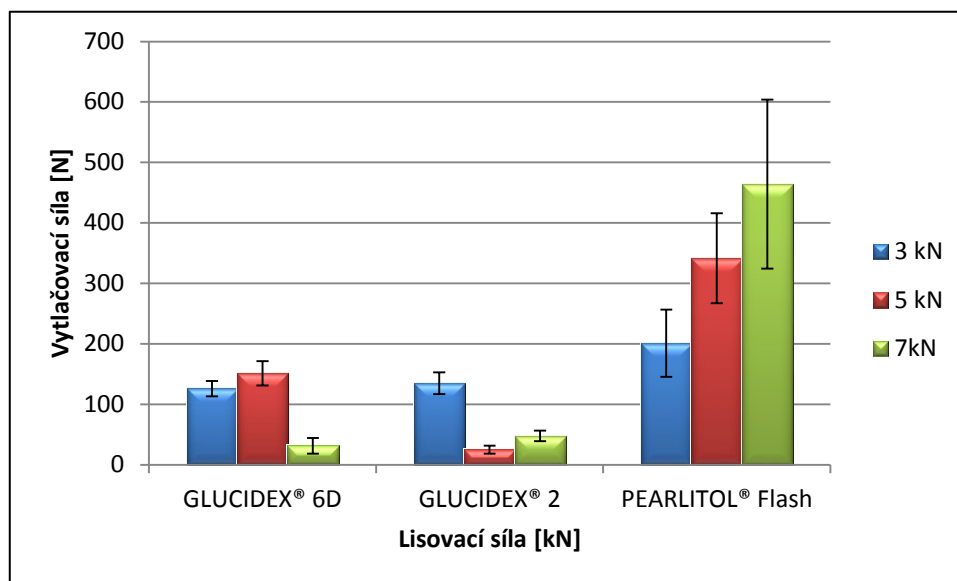
Graf č. 6: Závislost nasákavosti na lisovací síle pro GLUCIDEX[®] 6D, GLUCIDEX[®] 2, PEARLITOL[®] Flash



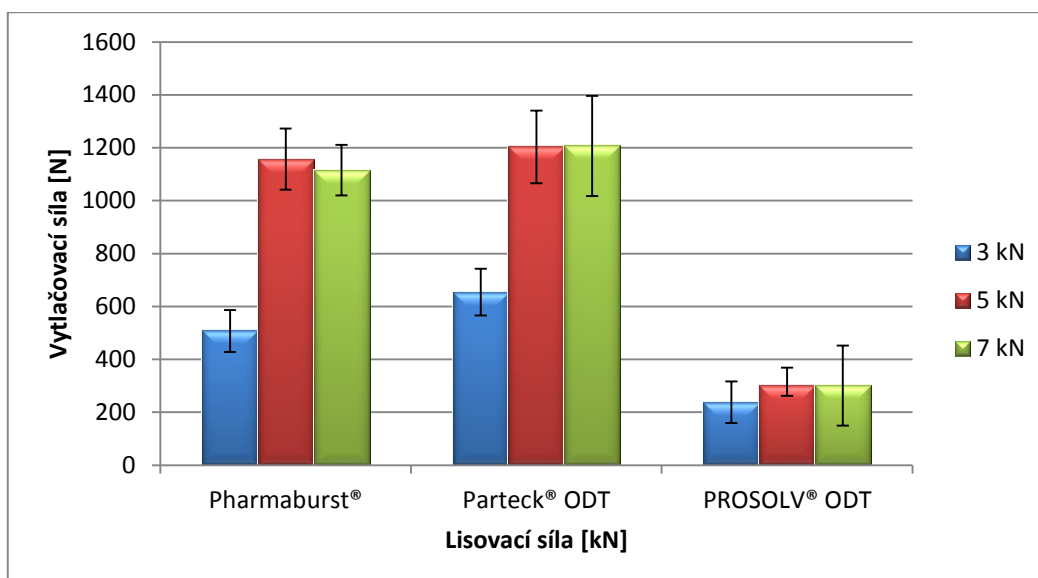
Graf č. 7: Závislost nasákavosti na lisovací síle pro Pharmaburst[®], Parteck[®] ODT, PROSOLV[®] ODT



Graf č. 8: Závislost vytlačovací síly na lisovací síle pro GLUCIDEX® 6D, GLUCIDEX® 2, PEARLITOL® Flash



Graf č. 9: Závislost vytlačovací síly na lisovací síle pro Pharmaburst®, Parteck® ODT, PROSOLV® ODT



8. Diskuze

Cílem této práce bylo hodnocení šesti různých koprocesovaných pomocných látek a jejich možné využití pro výrobu tablet přímým lisováním. Z každé látky byly lisovány tablety třemi různými lisovacími silami. Lisování probíhalo bez přídavku dalších pomocných látek. Hodnocení bylo provedeno pro každou jednotlivou směs zvlášť. Vzorky byly testovány pomocí lékopisných a fyzikálních zkoušek. Získané výsledky pak byly zpracovány do grafů a tabulek a byly porovnány vlastnosti zkoušených látek pro výrobu tablet.

8.1. Energetické hodnocení lisovacího procesu

Hodnoty měření jednotlivých energií E_1 , E_2 , E_3 jsou uvedeny v Tabulce č. 1 a 2. S rostoucí lisovací silou se hodnoty energií zvyšovaly u všech testovaných látek.

Nejvyšší hodnoty byly naměřeny pro energii E_1 , která vyjadřuje energii spotřebovanou ke tření a souvisí také s prostorovým uspořádáním částic během procesu lisování, jejich velikostí a tvarem. Tato energie by měla být co nejnižší ve prospěch energie E_2 .⁵⁴ Nejvyšší hodnoty E_1 byly zjištěny pro Pharmaburst[®]. To může být způsobeno tím, že částice Pharmaburst[®] jsou nepravidelné a s nerovným povrchem (obr. 3) a také že se během lisování rozpadají na malé částice tvaru destiček¹⁷, u kterých jejich nepravidelný tvar může bránit snadnému uspořádání částic. Dále následoval GLUCIDEX[®] 2, PEARLITOL[®] Flash, GLUCIDEX[®] 6D a Parteck[®] ODT. Nejnižší hodnoty byly naměřeny pro směs PROSOLV[®] ODT (3 kN $2,78 \pm 0,09$ J, 5 kN $5,89 \pm 0,25$ J, 7 kN $9,56 \pm 0,30$ J). Částice PROSOLV[®] ODT mají také nepravidelný tvar s ne příliš hladkým povrchem, ale nejspíše díky jejich menší velikosti a přítomnosti malých částic dochází snáze k zaplnění volného prostoru a tím snížení E_1 .

Energie E_2 je spojená s pravděpodobností tvorby vazeb mezi částicemi. Vyjadřuje energii spotřebovanou na plastickou deformaci materiálu. Tato energie pak v tabletě zůstává i po ukončení lisování. Nejvyšší hodnoty E_2 vykazoval GLUCIDEX[®] 2 a GLUCIDEX[®] 6D. Obě pomocné látky obsahují maltodextriny, které pravděpodobně během lisovacího procesu umožňují vznik většího množství vazeb mezi částicemi.

Tyto látky se tak deformují především plasticky, což ve své práci pozorovali také Matthew at al.⁵⁵ Vyšší hodnoty byly zaznamenány také u Pharmaburst[®]. Zde může mít na plastickou energii vliv kombinace mannitolu a sorbitolu. Mannitol je považován za fragmentující materiál, stejně tak i sorbitol.^{56,57} Během fragmentace tak mohou vznikat nové mezipovrchy, na kterých se vytváří nové vazby mezi částicemi. Sorbitol je hygroskopická látka a vlhkost může mít za následek vyšší plasticitu.⁵⁷ Mezi ostatními látkami jsou pouze malé rozdíly. Nejnížší hodnoty E_2 byly zaznamenány u PEARLITOL[®] Flash.

Mezi hodnotami energie E_3 (energie elastické deformace) byly pozorovány malé rozdíly. Vyšší hodnoty byly u látek GLUCIDEX[®] 2 a GLUCIDEX[®] 6D. Nižší hodnoty byly naměřeny u látek s obsahem mannitolu (Pharmaburst[®], PROSOLV[®] ODT, Parateck[®] ODT, PEARLITOL[®] Flash), který má nižší schopnost elastické deformace díky fragmentaci částic během lisování.⁵⁸

8.2. Plasticita

Plasticita všech vzorků byla vypočítána podle vzorce č. 1 a je tak dána poměrem energie E_2 ku součtu E_2 a E_3 .

Plasticita každé látky klesala se vzrůstající lisovací silou, kdy dochází ke snižování počtu pórů.⁵⁹ Vyšší hodnoty u látek GLUCIDEX[®] 2, GLUCIDEX[®] 6D a Pharmaburst[®] jsou tak spojeny s vyšší energií E_2 . Nejnížší hodnoty byly naměřeny u PEARLITOL[®] Flash a Parateck[®] ODT.

8.3. Vytlačování tablet

V Grafu č. 8 a 9 je uvedena síla, kterou je nutné vynaložit na to, aby došlo k uvolnění tablety z matrice.

Nejvyšší hodnoty síly potřebné k vytlačení tablety z matrice byly zaznamenány u Parateck[®] ODT a Pharmaburst[®]. U těchto látek došlo k výraznému zvýšení při nárůstu lisovací síly z 3 na 5 kN. Další zvýšení na 7 kN už nemělo na vytlačovací sílu významný vliv. Vysoké hodnoty budou pravděpodobně způsobeny lepením materiálu na stěny matrice a lisovací trny. To bude ovlivňovat především mannitol, který je

v případě Pardeck[®] ODT obsažen ve vyšší koncentraci (v porovnání s ostatními použitými materiály) a má tendence se lepit na součásti lisovacího zařízení⁵⁸ a v případě Pharmaburst[®] také kombinace se sorbitolem, který má podobné vlastnosti. Závislost vysoké síly potřebné k vytlačení tablety na lepení materiálu a vyšším tření pozoroval také Sun.⁶⁰ U PEARLITOL[®] Flash dochází s rostoucí lisovací silou k rovnoměrnému zvýšení vytlačovací síly. Také v tomto případě jsou její hodnoty vyšší díky mannitolu. V porovnání s Pardeck[®] ODT a Pharmaburst[®] ji však mírně snižuje pravděpodobné přítomnost škrobu. Z látek obsahujících mannitol má nejnižší sílu potřebnou k vytlačení tablety PROSOLV[®] ODT, což bude způsobeno nejspíše jeho složením. Kromě mannitolu obsahuje také mikrokrytalickou celulosu a další látky, které nemají takovou tendenci se lepit během lisování.

Nejnižší vytlačovací síly byly změřeny pro GLUCIDEX[®] 6D a GLUCIDEX[®] 2. V případě GLUCIDEX[®] 6D se nejprve vytlačovací síla s rostoucí lisovací silou zvyšovala a při 7 kN klesla na $31,37 \pm 12,86$ N. GLUCIDEX[®] 2 měl podobný průběh, při lisovací síle 3 kN, byla síla nutná pro vytlačování tablet $134,62 \pm 18,05$ N. U lisovací síly 5 kN se vytlačovací síla snížila na $24,95 \pm 6,79$ N a pro lisovací sílu 7 kN vzrostla vytlačovací síla na $47,57 \pm 8,65$ N.

8.4. Hmotnostní stejnoměrnost tablet

Pro hodnocení hmotnostní stejnoměrnosti tablet v rozmezí průměrné hmotnosti 80–250 mg je povolena odchylka jednotlivých hmotností tablet 7,5 %. Nejvýše dvě hmotnosti se mohou lišit od povolené odchylky, ale žádná jednotlivá hmotnost se nesmí lišit o více než dvojnásobek povolené odchylky.²⁸

Vzhledem k tomu, že při lisování nedocházelo k automatickému plnění matrice, ale množství látky pro každou tabletu bylo naváženo individuálně, byla tato zkouška provedena pouze pro kontrolu hmotnosti výsledných tablet.

Průměrné hmotnosti a směrodatné odchylky jednotlivých materiálů jsou uvedeny v Tabulce č. 3 a 4. Žádná z vylisovaných hodnocených tablet nepřesáhla povolenou odchylku. Odchylky od původní navážky mohou být způsobeny ztrátami při přenosu

materiálu do matrice či lepením na stěnu matrice v průběhu lisování a vytlačováním tablet.

8.5. Výška tablet

Výška tablet je zaznamenána v Tabulce č. 3 a 4 a závisí na použité lisovací síle (čím je lisovací síla větší, tím jsou tablety nižší) a uspořádání částic v průběhu lisovacího procesu. Podle očekávání se zvyšující se lisovací silou klesala výška tablet. Výška tablet klesala v pořadí Pharmaburst[®], Pardeck[®] ODT, GLUCIDEX[®] 6D, GLUCIDEX[®] 2, PEARLITOL[®] Flash a PROSOLV[®] ODT.

8.6. Radiální pevnost tablet

Radiální pevnost tablet umožňuje porovnávat pevnost tablet o různém průměru a výšce. Optimální hodnota radiální pevnosti by měla být v rozmezí 0,56 – 1,12 MPa. Toto rozmezí při výrobě tablet nemusí být vždy nutně dodrženo a i tablety s radiální pevností mimo tento interval mohou být vhodné pro podání pacientům. Je tedy nutno zjistit vhodnou hodnotu radiální pevnosti, aby mohlo být dosaženo rovnováhy mezi optimální pevností a rychlým rozpadem tablet.^{4,62}

Hodnoty radiální pevnosti tablet jsou zaznamenány v Grafu č. 1 a 2. Radiální pevnost v závislosti na zvyšující se lisovací síle roste u všech testovaných vzorků.

Nejvyšší hodnoty radiální pevnosti byly naměřeny pro GLUCIDEX[®] 2. Při hodnocení tablet lisovací silou 7 kN byla radiální pevnost tak vysoká, že ji pomocí přístroje Tablet Tester 8M nebylo možné změřit. Také u vzorků obsahujících GLUCIDEX[®] 6D byla radiální pevnost vysoká. Toto zjištění souvisí s obsahem maltodextrinů, jejichž vyšší obsah zvyšuje radiální pevnost a snižuje oděr tablet, zatímco doba rozpadu a hygroskopicitu jsou ovlivněny negativně.¹³ Vyšším hodnotám pevnosti odpovídají také nejvyšší hodnoty plastické energie E_2 . Z látek obsahujících mannitol má nejvyšší hodnoty pevnosti PROSOLV[®] ODT, což by mohlo být způsobeno plasticitou mannitolu a mikrokrystalické celulosy, která je považována za plastický materiál s dobrou lisovatelností.^{58,63} Nižší hodnoty radiální pevnosti byly pozorovány u vzorků obsahujících Pharmaburst[®] a Pardeck[®] ODT.

Mezi těmito materiály není příliš výrazný rozdíl, nicméně lehce vyšší hodnoty u Pharmaburst[®] mohou být způsobeny kombinací mannitolu a sorbitolu ve složení. Nejnižší pevnost byla naměřena u PEARLITOL[®] Flash. Kukuřičný škrob má viskoelastické vlastnosti a je dobře lisovatelný, jeho lisovatelnost je však ovlivněna také rychlostí lisování a během krátké doby tak pravděpodobně nedošlo k vytvoření tolika vazeb jako u fragmentujících materiálů, což se projevilo na pevnosti tablet. Pokles pevnosti s rostoucí rychlostí lisování u tablet ze škrobu ve své práci pozorovali např. Ruegger a Celik.⁶⁴ PEARLITOL[®] Flash má také ze všech naměřených látek nejnižší energii plastické deformace E_2 .

8.7. Rozpad tablet

Podle Českého lékopisu²⁸ by se neobalené tablety měly rozpadnout do 15 minut. Doba rozpadu tablet dispergovatelných v ústech udává Český a Evropský lékopis do 3 minut. Doby rozpadu tablet jsou uvedeny v Tabulce č. 3 a 4.

Doba rozpadu tablet závisí na porozitě a pevnosti tablet a na použité lisovací síle.⁶¹ Zvýšení lisovacího tlaku vede k prodloužení doby rozpadu, stejně tak i vysoká pevnost tablet prodlužuje dobu rozpadu. Naopak zvýšená porozita tablet umožňuje rychlý průnik rozpouštědla, což vede k rychlejšímu rozpadu tablet.

Nejdelší doba rozpadu byla pozorována u vzorků obsahujících GLUCIDEX[®] 2 (pro 7 kN 47 minut) a GLUCIDEX[®] 6D. U těchto vzorků také není patrná závislost zvýšení lisovací síly na prodloužení doby rozpadu. Dlouhá doba rozpadu zde také souvisí s vysokou pevností tablet a tím, že ve složení nejsou obsažena rozvolňovadla, která by rozpad urychlila. Bylo také pozorováno, že tyto tablety se nerozpadaly na menší částice, ale postupně se rozpouštěly. Doba rozpadu nevyhovující lékopisným požadavkům pro ODT tablety byla pozorována také u tablet z PROSOLV[®] ODT lisovaných silou 7 kN ($315 \pm 25,18$ s).

Doba rozpadu do 3 minut byla stanovena pro Pharmaburst[®], Parteck[®] ODT, PEARLITOL[®] Flash a PROSOLV[®] ODT (pouze pro lisovací sílu 3 kN a 5 kN). Čas desintegrace se zvyšoval se zvyšující se lisovací silou. Tyto pomocné látky obsahují ve svém složení rozvolňovadlo, které napomáhá rozpadu tablet. Nejrychleji se

rozpadaly tablety vylisované z PEARLITOL[®] Flash, což může souviset kromě přítomnosti škrobu jako rozvolňovadla také s tím, že tyto tablety měly nejnižší hodnoty radiální pevnosti v porovnání s ostatními použitými materiály.

8.8. Oděr tablet

Oděr tablet podle Českého lékopisu²⁸ nesmí být větší než 1 % a po stanovení nesmí být žádná tableta rozbitá, rozlomená nebo z větší části odštípnutá. V Tabulce č. 3 a 4 jsou uvedeny naměřené hodnoty. Této zkoušce vyhovují tablety obsahující GLUCIDEX[®] 6D, GLUCIDEX[®] 2, PROSOLV[®] ODT a Pardeck[®] ODT za použití lisovací síly 3 kN.

Jak již bylo zmíněno výše při hodnocení radiální pevnosti tablet, vzorky obsahující maltodextriny mají vyšší radiální pevnost a malý oděr tablet. Nejmenší hodnotu oděru vykazoval GLUCIDEX[®] 2, GLUCIDEX[®] 6D měl hodnotu oděru vyšší, přesto stále vyhovoval lékopisné zkoušce. Vyšší radiální pevnost a nízký oděr byly změřeny u tablet obsahujících PROSOLV[®] ODT. U vzorků, kde došlo při zvýšení lisovací síly ze 3 na 5 kN také ke zvýšení oděru tablet, bude mít vliv víčkování, ke kterému během zkoušky docházelo.

Pharmaburst[®] lékopisné zkoušce nevyhovuje v žádné použité lisovací síle. Nejvyšší oděr byl zaznamenán u lisovací síly 5 kN (9,39 %). Během zkoušky zde také došlo k víčkování 13 tablet. Stejný problém byl i u lisovací síly 7 kN, kdy víčkovaly 2 tablety. Podobná situace byla pozorována u vzorků obsahujících Pardeck[®] ODT při lisovací síle 5 a 7 kN (rozpadlo se 12 a 5 tablet) a u vzorků s PEARLITOL[®] Flash při lisovací síle 5 a 7 kN (víčkovaly 2 a 1 tableta). Z těchto vzorků nevíčkovaly pouze tablety připravené lisovací silou 3 kN (Pharmaburst[®] – oděr 1,54 %, PEARLITOL[®] Flash – oděr 4,89 % a Pardeck[®] ODT – oděr 0,97 %). Pouze tablety Pardeck[®] ODT 3 kN vyhovují lékopisné zkoušce. Nejvyšší oděr tablet, u kterých nedošlo k víčkování, byl zjištěn pro PEARLITOL[®] Flash 3 kN (oděr 4,89 %).

Víčkování tablet by mohlo být způsobeno použitím vyšší síly k vytlačení tablet v důsledku lepení na stěny matrice a tím i poškození jejich struktury. Řešením by

mohlo být přidání kluzné látky, čímž by bylo možné předejít lepení vzorků. Snížila by se tak síla nutná k vytlačení tablet a tím i riziko jejího poškození.

8.9. Pyknometrická hustota tablet

Získané hodnoty pyknometrické hustoty jsou zaznamenány v Tabulce č. 3 a 4. Nejvyšší pyknometrická hustota byla naměřena u vzorků Pardeck[®] ODT a PROSOLV[®] ODT, nejnižší u tablet obsahujících Pharmaburst[®].

Bylo zjištěno, že u vzorků obsahujících Pardeck[®] ODT, PEARLITOL[®] Flash a PROSOLV[®] ODT se pyknometrická hustota snižovala se zvyšující se lisovací silou. Mezi těmito materiály nejsou v hodnotách hustoty výrazné rozdíly. Snížení pyknometrické hustoty by v tomto případě mohlo být způsobeno snížením povrchové pórovitosti tablet vlivem lisovací síly a zaplněním pórů malými částicemi, které brání průniku helia. Zvýšení pyknometrické hustoty v závislosti na rostoucí lisovací síle bylo pozorováno u tablet obsahujících Pharmaburst[®] a GLUCIDEX[®] 6D. U tablet obsahujících GLUCIDEX[®] 2 nejprve pyknometrická hustota v porovnání s ostatními vzorky výrazně klesla, poté lehce stoupla.

8.10. Nasákavost tablet

Výsledky měření nasákavosti tablet jsou zaznamenány v Tabulce č. 5 a 6 a Grafu č. 6 a 7. Nasákavost tablet souvisí s jejich vnitřní strukturou, porozitou tablet a použitými pomocnými látkami.⁶⁵

Z výsledků vyplývá, že doba nasáknutí tablety se zvyšuje s rostoucí lisovací silou. Příčinou tohoto jevu je snížení velikosti pórů a pórovitosti tablet, což má za následek pomalejší průnik molekul kapaliny do tablety.^{65,66}

U tablet lisovaných z GLUCIDEX[®] 6D a GLUCIDEX[®] 2 nedocházelo k nasáknutí kapaliny ale k postupnému rozpouštění tablet. Z tohoto důvodu se také hodnoty nasákavosti WA pohybují v záporných číslech. Tyto vzorky byly měřeny 1 hodinu a 15 minut, poté byla zkouška ukončena. Rozpouštění bylo pozorováno také při hodnocení doby rozpadu tablet. U těchto tablet byly rovněž zjištěny vysoké hodnoty radiální pevnosti.

U ostatních vzorků došlo s rostoucí lisovací silou jak k prodloužení času, kdy kapalina dosáhne horního okraje tablety, tak k prodloužení celkového smáčení tablety.

Nejkratší doba byla zaznamenána u PEARLITOL[®] Flash (3 kN: pro t_1 10,6±1,2 s a pro t_2 15,8±1,47 s), nejdelší pak u PROSOLV[®] ODT (7 kN: pro t_1 279,6±41,26 s a pro t_2 514,8±119,77s). PEARLITOL[®] Flash obsahuje podíl škrobu, který bobtná a je schopen nasáknout kapalinu, zatímco rozmanitější složení PROSOLV[®] ODT dobu nasáknutí kapaliny do tablety prodlužuje.

Nejvyšší hodnoty nasákavosti WA bylo dosaženo u tablet obsahujících PROSOLV[®] ODT při použití lisovací síly 3 kN a 5 kN. Pro lisovací sílu 7 kN byla nejvyšší hodnota pro vzorek obsahující Pharmaburst[®]. Je to dáno pravděpodobně také delšími časy vzlínání kapaliny. Vliv by zde mohla mít také přítomnost koloidního oxidu křemičitého, který má dobrou absorpční schopnost a je tak schopen pojmout velké množství kapaliny.⁶⁷ U těchto vzorků také došlo k výraznému poklesu WA u zvýšení lisovací síly na 7 kN. To může souviset s vyšší radiální pevností tablet, kdy se sníží velikost pórů a kapalina tak proniká do tablety v menší míře. U Pharmaburst[®] může být nižší WA daná také kratší dobou vzlínání kapaliny.

Nejnižší hodnoty nasákavosti byly zjištěny pro PEARLITOL[®] Flash. Tato látka obsahuje mannitol a škrob. Škrob v tomto případě umožní rychlé nasáknutí kapaliny. Vzhledem ke krátké době kontaktu (21,4 s u lisovací síly 7 kN) ale nedojde k výraznému bobtnání a zadržení kapaliny v tabletě.

9. Závěr

Cílem této práce bylo hodnocení vybraných koprocesovaných pomocných látek s obsahem mannitolu nebo maltodextrinů. Průběh lisování byl sledován záznamem síla–dráha a následně u získaných tablet byla hodnocena hmotnostní stejnoměrnost, rozměry, radiální pevnost, oděr, doba rozpadu, pyknometrická hustota a nasákavost tablet.

U všech hodnocených vzorků se zvyšovaly hodnoty jednotlivých energií E_1 , E_2 a E_3 se zvyšující se lisovací silou. Nejvyšší hodnoty E_1 byly naměřeny u Pharmaburst[®] a následně u GLUCIDEX[®] 2. Vyšší hodnoty E_2 byly změřeny u látek obsahujících maltodextriny (GLUCIDEX[®] 2, GLUCIDEX[®] 6D). Mezi hodnotami E_3 byly pozorovány pouze malé rozdíly, lehce vyšší hodnoty byly získány u látek s obsahem maltodextrinů.

Hodnoty plasticity klesaly se zvyšující se lisovací silou. Vyšší hodnoty byly zjištěny pro GLUCIDEX[®] 2, GLUCIDEX[®] 6D a Pharmaburst[®], které mají také vyšší hodnoty E_2 .

Nejvyšší hodnoty síly potřebné k vytlačení tablety z matrice byly zaznamenány pro tablety obsahující mannitol. Pro koprocesované materiály obsahující maltodextriny, u nichž byly naměřeny nízké hodnoty vytlačovací síly, došlo nejprve s rostoucí lisovací silou ke zvýšení vytlačovací síly, při použití lisovací síly 7 kN pak vytlačovací síla klesla.

Při stanovení hmotnostní stejnoměrnosti žádná z tablet nepřesáhla povolenou odchylku a vyhovují tak požadavkům Českého lékopisu.

Výška hodnocených tablet klesala se zvyšující se lisovací silou.

U všech hodnocených vzorků se radiální pevnost zvyšovala s rostoucí lisovací silou. Nejvyšší hodnoty radiální pevnosti byly zjištěny pro tablety obsahující maltodextriny. Z koprocesovaných materiálů s obsahem mannitolu vykazovaly nejvyšší hodnoty radiální pevnosti tablety PROSOLV[®] ODT, nejnižší hodnoty PEARLITOL[®] Flash.

Pro tablety obsahující mannitol byla pozorována zvyšující se doba rozpadu s rostoucí lisovací silou. Době rozpadu do 3 minut stanovené pro tablety dispergovatelné v ústech vyhovovaly tablety Pharmaburst[®], Pardeck[®] ODT, PEARLITOL[®] Flash a PROSOLV[®] ODT (pouze pro lisovací sílu 3 kN a 5 kN). Tablety s maltodextriny se nerozpadaly, ale postupně se rozpouštěly.

Lékopisné zkoušky stanovující oděr tablet vyhovovaly tablety obsahující GLUCIDEX[®] 6D, GLUCIDEX[®] 2, PROSOLV[®] ODT a Pardeck[®] ODT (pro lisovací sílu 3 kN).

Nejvyšší hodnoty pyknometrické hustoty byly naměřeny u tablet PROSOLV[®] ODT, Pardeck[®] ODT a PEARLITOL[®] Flash. U těchto vzorků se pyknometrická hustota snižovala se zvyšující se lisovací silou. Nejnižší hodnoty byly naměřeny pro Pharmaburst[®]. Pro tento vzorek a GLUCIDEX[®] 6D bylo zjištěno zvýšení pyknometrické hustoty v závislosti na rostoucí lisovací síle.

Doba nasáknutí tablety se zvyšuje s rostoucí lisovací silou. U tablet obsahujících maltodextriny docházelo k jejich postupnému rozpouštění. Z hodnocených směsí s obsahem mannitolu byly nejvyšší hodnoty nasákavosti zjištěny pro tablety obsahující PROSOLV[®] ODT (3 kN a 5 kN) a Pharmaburst[®], nejnižší hodnoty pro PEARLITOL[®] Flash.

Hodnocené parametry mohou být využity při výběru vhodné pomocné látky pro výrobu tablet. Nelze však určit materiál s nejlepšími vlastnostmi, protože přítomnost léčiva a dalších pomocných látek ve složení mohou tyto vlastnosti ovlivnit.

10. Literatura

1. PATEL, Maulin A., PINGALE, Prashant L. High Functionality Coprocessed Excipients: A Review. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2014, **3**(3), 795-806. ISSN 2278-4357.
2. NADAVADEKAR, Prashant, KOLIYOTE, Sheeja. Coprocessed Excipients for Orally Disintegrating Dosage Form. *International Journal of Pharma Research & Review*. 2014, **3**(4), 95-100. ISSN 2278-6074.
3. COGEL, M. C., JOGANI, Pranav D. A review of co-processed directly compressible excipients. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2005, **8**(1), 76-93. ISSN: 1482-1826.
4. BOWLES, Ben J., DZIEMIDOWICZ, Karolina, LOPEZ, Felipe L., ORLU, Mine, TULEU Catherine, EDWARDS, Andrew J., ERNEST, Terry B. Co-Processed Excipients for Dispersible Tablets–Part 1: Manufacturability. *AAPS PharmSciTech*. 2018, **19**(6), 2598-2609. DOI: 10.1208/s12249-018-1090-4.
5. NACHAEGARI, Satish K., BANSAL, Arvind K. Coprocessed Excipients for solid dosage forms. *Pharmaceutical Technology*. 2004, **28**(1), 52-64. ISSN: 1543-2521.
6. CHAUDHARI, PD., PHATAK, AA., DESAI, Ujwala. A Review: Coprocessed Excipients-An Alternative to Novel Chemical Entities. *International Journal of chemical and pharmaceutical sciences*. 2012, **1**(4), 1824-1842. ISSN: 2277-5005.
7. PEARLITOL® Flash: Melt-in-the-mouth magic with mannitol? [online]. 2009, s. 1-24. [citováno dne 16.11.2018]. Dostupné z: <https://docplayer.net/61749052-Pearlitol-flash-melt-in-the-mouth-magic-with-mannitol.html?fbclid=IwAR3zbGNH9J9MSchaVzR0OxiQPLr-NdmcCfb9EjRc3JvUCB7dn9WuiHH0kM0>.

8. SAHARAN, Vikas Anand. Excipients for fast dissolving/disintegrating tablets. In: *Current Advances in Drug Delivery Through Fast Dissolving/Disintegrating Dosage Forms* [online]. Bentham Science Publishers, 2017, s. 175-212. eISBN 978-1-68108-459-6. DOI: 10.2174/97816810845961170101.
9. European Pharmacopoeia 8th edition. Council of Europe, Strasbourg, 2014. ISBN 978-92-871-7525-0.
10. Tableting study for ODTs. In: *Manufacturing Chemist* [online]. London, Great Britain, 2018 [citováno dne 16.11.2018]. Dostupné z: https://www.manufacturingchemist.com/news/article_page/Tableting_study_for_ODTs/57763.
11. Sports nutrition. In: *Roquette Frères* [online]. Lestrem, Francie, 2019 [citováno dne 18.2.2019]. Dostupné z: <https://www.roquette.com/food-and-nutrition/specialized-nutrition/sports-recovery/>.
12. Pharma & Nutraceuticals. In: *Roquette Frères* [online]. Lestrem, Francie, 2019 [citováno dne 18.2.2019]. Dostupné z: <https://www.roquette.com/product-finder-pharma-and-nutraceuticals/placeholder-product-finder-brand/glucidex/>.
13. GONNISEN, Yves. *Coprocessing via spray drying as a formulation platform to improve the compactability of various drugs*. Gent, 2008. Disertační práce. Ghent University. Faculty of Pharmaceutical Sciences. Vedoucí práce Prof. Dr. Apr. Remon, Jean-Paul, Prof. Dr. Apr. Vervaet, Chris.
14. UHLÍŘ, Jiří. *Termický vliv bílkovin a sacharidů – srovnání dvou doplňků stravy*. Brno, 2013. Diplomová práce. Masarykova univerzita. Fakulta sportovních studií. Vedoucí práce Iva Hrnčířiková.
15. Corn Maltodextrins. In: *Roquette Frères* [online]. Lestrem, Francie, 2019 [citováno dne 18.2.2019]. Dostupné z: <https://www.roquette.com/pharma-and-nutraceuticals-maize-maltodextrin-ii>.

16. ELNAGGAR, Yorsa Shaaban R., EL-MASSIK, Magda A., ABDALLAH, Ossama Y., EBIAN, Abd Elazim R. Maltodextrin - A Novel Excipient Used in Sugar-Based Orally Disintegrating Tablets and Phase Transition Process. *AAPS PharmSciTech*. 2010, 2(2), 645-651. ISSN: 1530-9932.
17. Pharmaburst®500 Orally Disintegrating Tablet Platform [online]. 2016, s. 1-4. [citováno dne 28.2.2019]. Dostupné z: <https://www.spipharma.com/media/2377/pharmaburst-product-sales-bulletin.pdf>.
18. DRAŠKOVIĆ, Milica, DJURIŠ, Jelena, IBRIĆ, Svetlana, PAROJČIĆ, Jelena. Functionality and performance evaluation of directly compressible co-processed excipients based on dynamic compaction analysis and percolation theory. *Powder technology*. 2018, vol. 326, 292-301. ISSN: 0032-5910.
19. Orally disintegrating tablets. In: *Pharmaburst®500* [online]. 2019 [citováno dne 28.2.2019]. Dostupné z: <https://www.pharmaburst.com/orally-disintegrating-tablets>.
20. Merck & Co. *Technical information 100490 Parateck®ODT* [online]. 2009, s. 1-12. [citováno dne 30.11.2018]. Dostupné z: <http://www.phexcom.cn/uploadfiles/2011126103726995.pdf>.
21. Prosolv®ODT. In: *Aurora* [online]. 2019 [citováno dne 2.3.2019]. Dostupné z: http://www.aurora-pharma.com/en/products_catalogue/excipients/high_functionality_excipients/prosolvo_odt_procolvo_odt_procolvo_prosolvo_odt.htm.
22. PROSOLV®ODT G2. In: *JRS Pharma JRS Family* [online]. Rosenberg, Germany [citováno dne 2.3.2019]. Dostupné z: <https://www.jrspharma.com/pharmawAssets/docs/brochures/PROSOLV-ODT-G2.pdf>.
23. PROSOLV®SMCC. In: *JRS Pharma JRS Family* [online]. Rosenberg, Germany [citováno dne 2.3.2019]. Dostupné z: https://www.jrspharma.com/pharmawAssets/docs/brochures/prosolvo-smcc_gb_1809.pdf.

24. ALJABERI, Ahmad, CHATTERJI, Ashish, SHAH, Navnit H., SANDHU, Harpeet K. Functional performance of silicified microcrystalline cellulose versus microcrystalline cellulose: a case study. *Drug Development and Industria Pharmacy*. 2009, **35**(9), 1066-1071. ISSN: 0363-9045.
25. PROSOLV® EASYtab. In: *JRS Pharma JRS Family* [online]. Rosenberg, Germany [citováno dne 2.3.2019]. Dostupné z: https://www.jrspharma.com/pharma_en/technical-info/brochures/brochures/prosolv-easytab-gb.php.
26. High Functionality Excipients. In: *JRS Pharma JRS Family* [online]. Rosenberg, Germany [citováno dne 16.4.2019]. Dostupné z: https://www.jrspharma.com/pharma_en/resources/sem-images/high-functionality-excipients.php.
27. HIRANI, Jaysukh J., RATHOD, Dhaval A., VADALIA, Kantilal R. Orally Disintegrating Tablets: A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2009, **8**(2), 161-172. ISSN: 1596-5996.
28. Český lékopis 2017. *Český lékopis 2017*. Praha: Grada Publishing, 2017. ISBN: 859-404-924-045-6.
29. SUBISH, R. *Formulation development and evaluation of etoricoxib oral disintegration tablet by using ion exchange resin complexation technique*. Krishnankoil, 2017. Disertační práce. Arulmigu Kalasalingam College of Pharmacy. Department of Pharmaceutics. Vedoucí práce Dr.S. R.Senthilkumar, M.Pharm.,Ph.D.
30. PADITAR, Ashish, MISHRA, P., MAIN, P., HARSOLIYA, M. S., AGRAWAL, S. A Review On-recent Advancement in the Development of Rapid Disintegrating Tablet. *International Journal of Life science and Pharma Research*. 2011, **1**(1), 7-16. ISSN: 2250-0480.
31. FU, Yourong, YANG, Shicheng, JEONG, Seong Hoon, KIMURA, Susumu, PARK, Kinam. Orally Fast Disintegrating Tablets: Developments, Technologies, Taste-Masking and Clinical Studies. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*. 2004, **21**(6), 433-475. ISSN: 0743-4863.

32. MAHAJAN, Uday, PARASHAR, Bharat, SHARMA, Nikhi, JADHAV, Yogesh, MASASVAD, Sunny, PATIL, Vishal. Fast Dissolving Tablet- An Overview of Formulation Technology. *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012, **2**(2), 157-166. ISSN: 2249-1023.
33. KREJZOVÁ, Eva, BĚLOHLAV, Zdeněk. Maskování chuti účinných látek u orálně dispergovatelných tablet. *Chemické listy*. 2014, **108**(1), 17-24. ISSN: 0009-2770.
34. KAWANO, Yayoi, ITO, Akihiko, SASATSU, Masanaho, MACHIDA, Yoshiharu. Preparation of Orally Disintegrating Tablets with Taste-masking Function: Masking Effect in Granules Prepared with Correctives Using the Dry Granulation Method and Evaluation of Tablets Prepared Using the Taste-masked Granules. *The Pharmaceutical Society of Japan*. 2010, **130**(1), 81-86. ISSN: 0031-6903.
35. KAUSHIK, Deepak, DUREJY, Harish. Recent Patents and Patented Technology Platforms for Pharmaceutical Taste Masking. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*. 2014, vol. 8, 37-45. ISSN: 1872-2113.
36. AMELIAN, Aleksandra, WASILEWSKA, Katarzyna, WESOŁY, Małgorzata, CIOSEK-SKIBIŃSKA, Patrycja. Taste-masking assessment of orally disintegrating tablets and lyophilisates with cetirizine dihydrochloride microparticles. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2017, **25**(8), 1144-1150. ISSN: 1319-0164.
37. BILANCETTI, L., HAYERT, M., LOISEL, C., PONCELET, D. *Particle Coating Using Dry Powder Technology* [online]. 2007, s. 1-8. [citováno dne 12.3.2019]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/200009065_Particle_coating_using_dry_powder_technology.
38. SEAGER, H. Drug-delivery Products and the Zydis Fast-dissolving Dosage Form. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1998, vol. 40, 375-382. ISSN: 0022-3573.

39. CHOWDARY, K. P. R., SHANKAR, K. Ravi, SUCHITRA, B. Recent Research on Orodispersible Tablets – A Review. *International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences*. 2014, **4**(1), 64-73. ISSN: 2277-4149.
40. NAGAR, Priyanka, SINGH, Kusum, CHAUHAN, Iti, VERMA, Madhu, YASIR, Mohd, KHAN, Azad, SHARMA, Raja, GUPTA, Nandini. Orally disintegrating tablets : formulation, preparation techniques and evaluation. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2011, **1**(4), 35-45. ISSN: 2231-3354.
41. BADGUJAR, Bhatu P., MUNDADA, Atish S. The technologies used for developing orally disintegrating tablets: A review. *Acta Pharm*. 2011, vol. 11, 117-139. ISSN: 1330-0075.
42. HANNAN, P. A., KHAN, J. A., KHAN, A., SAFIULLAH, S. Oral Dispersible System: A New Approach in Drug Delivery System. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016, **78**(1), 2-7. ISSN: 0250-474X.
43. PATEL, Vishal N., GUPTA, M. M. Emerging Trends in Oral Dispersible Tablet. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. 2013, **3**(2), 199-206. ISSN: 2250-1177.
44. AHMED, Iman Saad, SHAMMA, Rehab Nabil, SHOUKRI, Ragia Ali. Development and optimization of lyophilized orally disintegrating tablets using factorial design. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2013, **18**(4), 935-943. ISSN: 1083-7450.
45. MODI, Aftab, TAYADE, Pralhad. Enhancement of Dissolution Profile by Solid Dispersion (Kneading) Technique. *AAPS PharmSciTech*. 2006, **7**(3). ISSN: 1530-9932.
46. MIZUMOTO, Takao, MASUDA, Yoshinori, YAMAMOTO, Takeshi, YONEMOCHI, Estuo, TERADA, Katsuhide. Formulation design of a novel fast-disintegrating tablet. *International Journal of Pharmaceutics*. 2005, vol. 306, 83-90. ISSN: 0378-5173.

47. JEONG, Seong Hoon, TAKAISHI, Yuuki, FU, Yourong, PARK, Kinam. Material properties for making fast dissolving tablets by a compression method. *Journal of Materials Chemistry*. 2008, vol. 18, 3527-3535. ISSN: 0959-9428.
48. PATEL, D. M., PATEL, M. M. Optimization of Fast Dissolving Etoricoxib Tablets Prepared by Sublimation Technique. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2008, **70**(1), 71-76. ISSN: 0250-474X.
49. SHERY, Jacob, ARUN, Shirwaikar, ANROOP, Nair. Preparation and Evaluation of Fast-Disintegrating Effervescent Tablets of Glibenclamide. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2009, **35**(3), 321-328. ISSN: 0363-9045.
50. JEONG, Seong Hoon, FU, Yourong, PARK, Kinam. Frosta®: a new technology for making fast-melting tablets. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2005, **2**(6). ISSN: 1742-5247.
51. STAMM, A. and C. MATHIS. Verpressbarkeit von Festen Hilfsstoffen für Direkttablettierung. *Acta Pharmaceutica Technologica*. 1976, vol. 22, 7-16.
52. KUENTZ, Martin, LEUENBERGER, Hans. A new theoretical approach to tablet strength of a binary mixture consisting of a well and a poorly compactable substance. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2000, vol. 49, 151-159. ISSN: 0939-6411.
53. ESSAKLI, Camilia, IDER, Abdelali. Optimization of firing cycle for different porcelain bodies of sanitaryware: the influence of feldspar. *International Journal of Innovation and Applied Studies*. 2014, **9**(1), 115-124. ISSN: 2028-9324.
54. VOIGT von R. BEARB, A. von FAHR. *Pharmazeutische Technologie: für Studium und Beruf ; mit 109 Tabellen*. 10., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Dt. Apotheker-Verl. 2006. ISBN: 3769235118.
55. MOLLAN, Mathew J., CELIK, Metin. The effects of lubrication on the compaction and post-compaction properties of directly compressible maltodextrins. *International Journal of Pharmaceutics*. 1996, 144 (1), 1-9. ISSN: 0378-5173.

56. ABURUB, Aktham, MISHRA, Dinesh. Use of Compaction Energetics for Understanding Particle Deformation Mechanism Compaction Energetics for Particle Deformation Mechanism. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2007, **12**, 405–414. ISSN: 1083-7450.
57. SANIOCKI, Ines, SAKMANN, Albrecht, LEOPOLD, Claudia S. Evaluation of the suitability of various lubricants for direct compaction of sorbitol tablet formulations. *Journal of Excipients and Food Chemicals*. 2013, **4**(4), 169-182. ISSN: 2150-2668.
58. ABDEL-HAMID, Sameh, BETZ, Gabriele. Study of radial die-wall pressure changes during pharmaceutical powder compaction. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2011, **37**(4), 387-395. ISSN: 0363-9045.
59. MAŠATOVÁ, Pavlína. *Energetické hodnocení lisovacího procesu tablet z nového typu silicifikované mikrokrystallické celulosy*. Hradec Králové, 2012. Rigorózní práce. Univerzita Karlova. Farmaceutická fakulta v Hradci Králové. Vedoucí práce PharmDr. Jitka MUŽÍKOVÁ, Ph.D.
60. SUN, C. C. Dependence of ejection force on tableting speed—A compaction simulation study. *Powder Technol.*. 2015, **279**, 123–126. ISSN: 0032-5910.
61. BI, Yunxia, SUNADA, Hisakazu, YONEZAWA, Yorinobu, DANJO, Kazumi, OTSUKA, Akinobu, IIDA, Kotaro. Preparation and Evaluation of a Compressed Tablet Rapidly Disintegrating in the Oral Cavity. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1996, **44**(11), 2121-2127. ISSN: 0009-2363.
62. BI, Y. X., SUNADA, H., YONEZAWA, Y., DANJO, K. Evaluation of Rapidly Disintegrating Tablets Prepared by a Direct Compression Method. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 1999, **25**(5), 571-581. ISSN: 0363-9045.
63. THOORENS, Gregory, KRIER, Fabrice, LECLERCQ, Brian Carlin, EVRARD, Brigitte. Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment—A review. *International Journal of Pharmaceutics*. 2014, vol. 473, 64-72. ISSN: 0378-5173.

64. RUEGGER, Collen E., CELIK, Metin. The Effect of Compression and Decompression Speed on the Mechanical Strength of Compacts. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2000, **5**(4), 485-494. ISSN: 1083-7450.
65. MASAREDDY, Rajashree, KOKATE, A., SHAH, V. Development of Orodispersible Tizanidine HCl Tablets Using Spray Dries Coprocessed Exipient Bases. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. [online]. 2011, **73**(4), 392-396. DOI: 10.4103/0250-474X.95616.
66. PABARI, R. M., RAMTOOLA, Z. Effect of a Disintegration Mechanism on Wetting, Water Absorption, and Disintegration Time of Orodispersible Tablets. *Journal of Young Pharmacists*. 2012, **4**(3), 157-163. ISSN: 0975-1483.
67. GUPTA, Ramachandra. *Formulation and in-vitro evaluation of mouth dissolving tablets of a model analgesic*. Bangalore, 2010. Disertační práce. Rajiv Gandhi University of Health Sciences Karnataka. College of pharmacy. Vedoucí práce S. VASANTI.