

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE



DIPLOMOVÁ PRÁCE

Studium vlivu typu směsného suchého pojiva na vlastnosti tablet
dispergovatelných v ústech s léčivými ibuprofenem a paracetamolem

A study of the influence of co-processed dry binder type on the properties
of orally disintegrating tablets with the drugs ibuprofen and paracetamol

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura, ze které jsem při vypracování diplomové práce čerpala, je uvedena v seznamu použité literatury a v práci řádně citována. Práce nebyla využita k získání jiného ani stejného titulu.“

V Hradci Králové dne 11.5.2022

Michaela Víšková

„Ráda bych poděkovala vedoucí mé diplomové práce doc. PharmDr. Jitce Mužikové, Ph.D. za vedení a odbornou pomoc při zpracování této práce. Dále děkuji Mgr. Thao Tranové za pomoc a rady při práci v laboratoři a při zpracování mé diplomové práce. Za poskytnutí snímků mikrostruktury léčiv ibuprofen a paracetamol děkuji Mgr. Janu Loskotovi Ph.D. z Přírodovědecké fakulty Univerzity Hradec Králové.“

Obsah

1	Abstrakt, Abstract	6
2	Zadání	8
3	Úvod.....	9
4	Teoretická část	10
4.1	Perorální tablety dispergovatelné v ústech.....	10
4.1.1	Výrobní metody	11
4.1.1.1	Přímé lisování.....	11
4.1.1.2	Lyofilizace	12
4.1.1.3	Metody pro úpravu tabletoviny	13
4.1.2	Vlastnosti tablet dispergovatelných v ústech.....	15
4.2	„Co-processing“	17
4.2.1	Sprejové sušení	19
4.2.1.1	Další metody „co-processingu“	21
4.2.2	Směsná suchá pojiva	22
4.2.2.1	Ludiflash®	23
4.2.2.2	Prosolv® ODT G2.....	24
4.2.2.3	Parteck® ODT	25
5	Experimentální část.....	27
5.1	Použité suroviny	27
5.2	Použité přístroje	28
5.3	Použité metody.....	29
5.3.1	Měření velikosti částic léčiv	29
5.3.2	Příprava tabletovin	30
5.3.3	Lisování tablet.....	31
5.3.4	Hodnocení pevnosti tablet v tahu.....	33
5.3.5	Hodnocení oděru tablet.....	33
5.3.6	Hodnocení pórovitosti.....	34
5.3.7	Hodnocení doby smáčení a absorpce vody.....	34

5.3.8	Hodnocení doby rozpadu	35
5.3.9	Statistické hodnocení výsledků.....	35
6	Výsledky	36
6.1	Vysvětlivky	36
6.2	Tabulky	37
6.2.1	Energetické hodnocení lisovacího procesu.....	37
6.2.2	Pevnost tablet v tahu	38
6.2.3	Oděr tablet.....	43
6.2.4	Pórovitost tablet	44
6.2.5	Doba smáčení a absorpce vody.....	45
6.2.6	Rozpad tablet	46
6.2.7	Velikosti částic léčiv	47
6.3	Grafy	48
7	Diskuse.....	54
7.1	Charakterizace léčiv	54
7.2	Hodnocení energetického profilu lisovacího procesu	55
7.3	Hodnocení pevnosti tablet v tahu a oděru tablet	56
7.4	Hodnocení pórovitosti	57
7.5	Hodnocení doby smáčení a absorpce vody	58
7.6	Hodnocení doby rozpadu	58
8	Závěr	60
9	Literatura.....	61

1 Abstrakt, Abstract

Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra:	Farmaceutická technologie
Školitel:	doc. PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.
Konzultant:	Mgr. Thao Tranová
Posluchač:	Michaela Višková
Název diplomové práce:	Studium vlivu typu směsného suchého pojiva na vlastnosti tablet dispergovatelných v ústech s léčivými ibuprofenem a paracetamolem.

Tato práce se zabývá studiem tablet dispergovatelných v ústech s obsahem směsných suchých pojiv Ludiflash[®], Prosolv[®] ODT G2 a Pardeck[®] ODT a analgetik ibuprofenem a paracetamolem. Součástí tabletovin je také mazadlo stearan hořčičný a sladidlo sukralóza v koncentraci 1 %. Hodnocen je energetický profil lisovacího procesu, pevnost tablet v tahu, oděr tablet, pórovitost, doba smáčení, absorpce vody a doba rozpadu tablet.

Tabletovina s Prosolvem[®] ODT G2 vykazuje nejnižší hodnotu energie předlisování, léčiva ji zvyšují. Zároveň vykazuje nejvyšší hodnotu energie lisování, kterou léčiva snižují. Tablety z placebo Prosolv[®] ODT G2 a Pardeck[®] ODT jsou pevnější než z placebo Ludiflash[®]. Léčiva pevnost tablet snižují, výrazněji paracetamol. Oděr tablet je vyhovující pro placebo (do 1 %), léčiva oděr zvyšují, v případě paracetamolu je neměřitelný. Ibuprofen snižuje pórovitost tablet, prodlužuje dobu smáčení a dobu rozpadu především v případě látek Ludiflash[®] a Prosolv[®] ODT G2. Jako jediná vyhovující formulace perorálních tablet dispergovatelných v ústech se jeví Ludiflash[®] s ibuprofenem.

Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradci Králové

Department of: Pharmaceutical Technology
Mentor: Assoc. Prof. PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.
Consultant: Mgr. Thao Tranová
Student: Michaela Víšková
Title of Thesis: A study of the influence of co-processed dry binder type on the properties of orally disintegrating tablets with the drugs ibuprofen and paracetamol.

This thesis deals with the study of orally disintegrating tablets containing co-processed dry binders Ludiflash[®], Prosolv[®] ODT G2 and Parteck[®] ODT with analgesics ibuprofen and paracetamol. The tablets also include magnesium stearate as a lubricant and sucralose as a sweetener at a concentration of 1%. The energy profile of the compression process, tablet tensile strength, friability, porosity, wetting time, water absorption ratio and disintegration time of the tablets are evaluated.

Tableting material with Prosolv[®] ODT G2 shows the lowest value of pre-compression energy, drugs increase it. Furthermore, it shows the highest value of compression energy that drugs reduce. Prosolv[®] ODT G2 and Parteck[®] ODT placebo tablets have higher tensile strength than Ludiflash[®] placebo tablets. Drugs reduce tablet tensile strength, paracetamol more significantly. Placebo tablets meet the requirement for friability (up to 1 %), whereas in the case of tablets containing drugs, the friability is increased. In the case of all formulation containing paracetamol, the friability is unmeasurable. Ibuprofen reduces tablet porosity, prolongs wetting time and disintegration time, especially for Ludiflash[®] and Prosolv[®] ODT G2. Ludiflash[®] with ibuprofen appears to be the only suitable orally disintegrating tablets formulation.

2 Zadání

Cílem práce bylo studium vlivu typu směsného suchého pojiva na lisovatelnost přímo lisovatelných tabletovin a vlastnosti tablet dispergovatelných v ústech s léčivými ibuprofen a paracetamol. Testovaná směsná suchá pojiva byla Ludiflash[®], Prosolv[®] ODT G2 a Parateck[®] ODT. Tabletoviny dále obsahovaly sladidlo sukralóza v koncentraci 1 % a mazadlo stearan hořečnatý v koncentraci 1 %.

Lisovatelnost byla hodnocena energetickým profilem lisovacího procesu. Testované vlastnosti tablet byly pevnost v tahu, oděr, doba smáčení, doba rozpadu a pórovitost.

3 Úvod

Farmaceutický výzkum je ve velké míře zaměřen na lékové formy podávané perorální cestou. Nejpoužívanější jsou pevné lékové formy jako jsou tablety či tobolky. Jejich výhodou je pohodlné a bezpečné podání pro pacienta. Dále je výhodná nízká cena výroby, díky dokonalé automatizaci výrobního procesu. Problémem ovšem může být nepříjemná chuť tablet. U některých pacientů dochází také k obtížím s polykáním, případně až k riziku dušení. Při potížích s polykáním může být možností použití tekutých léčivých přípravků. U nich je ovšem problém nízká stabilita, nároky na uchovávání a zajištění přesné dávky léčiva.¹

Výhody pevných a tekutých lékových forem v sobě kombinují perorální tablety dispergovatelné v ústech (ODT), jejichž nejjednodušší a nejrychlejší způsob výroby je přímé lisování. Pro přímé lisování jsou důležité pomocné látky. Využívána jsou suchá pojiva anebo tzv. směsná suchá pojiva, obsahující více pomocných látek. V případě tablet dispergovatelných v ústech je nutností obsah superrozvolňovačů.²

Příklady směsných suchých pojiv pro výrobu perorálních tablet dispergovatelných v ústech jsou Ludiflash[®], Prosolv[®] ODT G2 a Parteck[®] ODT. Tabletoviny s těmito pomocnými látkami v kombinaci s analgetiky jsou studovány v této diplomové práci.

4 Teoretická část

4.1 Perorální tablety dispergovatelné v ústech

Perorální tablety dispergovatelné v ústech (ODT) jsou nepotahované tablety rozpadající se v dutině ústní. Rozpadem tablety dochází k uvolnění účinné látky, která se rozpouští nebo disperguje ve slinách.³ Rozpad by měl dle Evropského lékopisu proběhnout do 3 minut, kdy po kontaktu se slinami dojde k proniknutí vody do pórů tablety a tím k jejímu rozpadu. Dle FDA (Food and Drug Administration) by mělo k rozpadu dojít dokonce během několika sekund.⁴ Po rozpadu tablety část léčiva přechází přes sliznici v ústní dutině. Sliny společně s léčivem dále stékají z dutiny ústní do trávicího traktu a dochází tak k absorpci také v oblasti hltanu či jícnu. Jedná se o tzv. pregastrickou absorpci. Zbytek léčiva prochází dále trávicím traktem jako je tomu u jiných tablet. Nevýhodou ODT může být silné naředění léčiva slinami a menší absorpční povrch ústní dutiny.²

Pro výrobu jsou vhodná léčiva malé molekulové hmotnosti, v dávce menší než 50 mg, a taková která nemají velmi hořkou chuť. Z pomocných látek je důležitý především obsah rozvolňovačů či superrozvolňovačů, díky kterému je zajištěn rychlejší rozpad tablet. Mezi další důležité složky patří plniva, suchá pojiva, sladidla nebo kluzné látky. Pro zajištění rychlého rozpadu v dutině ústní není vhodné používat hydrofobní pomocné látky.⁵ Nutné je také myslet na kompatibilitu účinných a pomocných látek. V opačném případě by mohlo docházet ke vzniku interakcí.⁶

ODT není nutné zapíjet a jsou tak vhodné pro pacienty s polykacími obtížemi. Používány jsou především pro pediatrické, geriatrické, trvale ležící či psychicky nemocné pacienty. Tato léková forma je také vhodná při cestování, kdy nemusí být umožněn přístup k tekutině pro zapití léčivého přípravku. Ve formě ODT se používají např. analgetika, anxiolytika, antiepileptika, antiemetika, sedativa, hypnotika, antiparkinsonika, antihypertenziva či léky užívané při erektilní dysfunkci.¹

Problémem u ODT může být zajištění dostatečné pevnosti a volba vhodné pomocné látky. Důležitá je i její koncentrace, protože by mohlo docházet k nežádoucímu prodloužení doby rozpadu.⁷ Dalším problémem je také toxicita organických rozpouštědel, která se někdy používají při výrobě.⁶ ODT nejsou vhodné pro pacienty se sníženou tvorbou slin. Může se to týkat pacientů užívající antidepresiva nebo

pacientů se Sjögrenovým syndromem (autoimunitní onemocnění při kterém dochází k destrukci exokrinních žláz). Snížená tvorba slin vede ke zpomalení rozpadu tablety a tím ke snížení biologické dostupnosti.⁸

4.1.1 Výrobní metody

Pro výrobu ODT existují různé metody. Mezi ty nejčastější patří metoda přímého lisování, lyofilizace, případně metoda formování. Dále je také možné použít metody pro úpravu tabletoviny před lisováním, např. sprejové sušení, sublimaci či metodu cukrové vaty.

4.1.1.1 Přímé lisování

Základem této metody je příprava práškové směsi účinných a pomocných látek, která se následně lisuje za pomoci tabletovacího zařízení. U této metody jsou důležité především optimální tokové vlastnosti a lisovatelnost použitých látek. Významné místo mezi pomocnými látkami zauímají tzv. směsná suchá pojiva. Jedná se o kombinace několika pomocných látek, připravených „co-processingem“, které zajišťují optimální vlastnosti pro výrobu ODT metodou přímého lisování. Tato metoda je výhodná díky nízké ceně a rychlosti výroby. Dále proto, že vznikají tablety, které jsou stabilní a mají vyšší pevnost. Je zde také nižší riziko kontaminace mikroorganismy. Problémem ovšem může být pomalejší rozpad tablet.⁹

Pro výrobu ODT metodou přímého lisování mohou být použity různé patentované technologie. Jednou z nich je technologie *OraSolv*[®]. Vznikají tak tablety, které se rozpadají velmi rychle. Doba rozpadu je v rozmezí 10–40 sekund. Pro zajištění rychlého rozpadu jsou používány šumivé látky a velmi nízká lisovací síla. Další důležitou složkou jsou látky maskující nepříjemnou chuť. Vzniklé tablety jsou málo mechanicky odolné, a proto je potřeba používat speciální obaly. Léčivo je použito v dávce 1–750 mg.^{10,11}

Další používanou technologií je *DuraSolv*[®]. Tato technologie je velmi podobná jako *OraSolv*[®]. Je ovšem použita větší lisovací síla, a tak vznikají odolnější tablety. Pro tuto

technologii jsou vhodná léčiva rozpustná i nerozpustná ve vodě, a to v maximální dávce 500 mg.¹¹

Další možností je technologie *WOW[®]tab*, neboli technologie bez vody („Without Water“). Jedná se o kombinaci dobře lisovatelných sacharidů (např. sorbitol, maltitol, maltóza) a špatně lisovatelných sacharidů (např. formy laktózy, glukózy nebo sacharózy). Výhodou této technologie je, že díky špatně lisovatelným sacharidům vznikají tablety s krátkou dobou rozpadu. Zároveň jsou ale dostatečně pevné.¹¹

4.1.1.2 Lyofilizace

Tato metoda je vhodná především pro výrobu tablet s nízkým obsahem účinné látky a také pro látky termolabilní. Jedná se o proces, ve kterém se do blistrů nalije roztok či suspenze obsahující účinné a ve vodě rozpustné pomocné látky. Poté se nechá zmrazit, a to na teplotu nižší než -18 °C. Následně je proveden samotný proces lyofilizace. Zmražený meziprodukt je umístěn do lyofilizátoru, kde dochází k odstranění nadměrné vlhkosti sublimací za snížené teploty a tlaku (-55 °C, 0,44 mbar).⁵ Nakonec jsou blistry utěsněny, tak aby na tablety nemohly působit vlivy prostředí jako je teplota či vlhkost. Je tak zajištěna stabilita tablet. Pro metodu lyofilizace jsou vhodnější léčiva méně rozpustná ve vodě. Ta tvoří s rozpouštědlem slabší vazby a je tak snazší je převést do lyofilizované formy. Jako pomocné látky jsou používány např. maltodextrin, xantanová guma nebo želatina. Tyto látky poté ovlivňují vlastnosti vzniklé tablety jako je pevnost, doba rozpadu nebo pórovitost. Tímto procesem vznikají tablety, které jsou velmi porózní a křehké. Jejich rozpad je tak rychlejší v porovnání s jinými metodami. Mají ovšem vyšší oděr a nižší pevnost. Problémem jsou vyšší náklady a delší doba výroby.⁷

Pro metodu lyofilizace také existují různé patentované technologie. Jednou z nich je například technologie *Zydis[™]*, která je vhodná pro výrobu většího množství tablet. U této metody je možné použít maximálně 400 mg nerozpustného léčiva. Pokud se jedná o léčivo rozpustné ve vodě je maximální limit 60 mg. Důležitá je i velikost částic, a to z důvodu zabránění sedimentace. Jejich velikost by měla být v rozmezí 50–200 μm.¹⁰

Další je technologie *Lyoc*TM, při které dochází k lyofilizaci emulze oleje ve vodě. Je možné použít až 1000 mg léčiva. Tablety je potřeba chránit především před mechanickým poškozením.¹¹

Existuje také technologie *QuickSolv*[®], při které je odstraňována voda extrakcí rozpouštědla a používán je k tomu ethanol. Důležité je, aby byla použita nízká dávka léčiva a aby nebylo rozpustné v daném rozpouštědle.¹¹

Dále je možné použít technologii *LyoPan*[®]. U této technologie je používáno menší množství vody, čímž se snižuje energetická i časová náročnost procesu. Látky jsou rozděleny do dvou skupin. První skupinu tvoří látky, které není nutné rozpouštět a vkládají se tak do blistrů v pevné formě. Následně je přidán roztok či suspenze obsahující zbylé látky. Tekutá forma zaplní mezery v blistru a obsahuje plnivo pro zvýšení pevnosti. Tablety svou pevností a dobou rozpadu odpovídají tabletám připraveným technologií *Zydis*TM.¹¹

Metoda formování

Pro tuto metodu je využíváno lisování nebo působení tepla. Při lisování se používá prášková směs látek, která je navlhčena rozpouštědlem. Tato směs se poté lisuje. Používán je nižší lisovací tlak než u přímého lisování. Následně se tablety suší na vzduchu s cílem odstranění rozpouštědla. Vzniklé tablety mají vyšší pórovitost a jejich rozpad je tak rychlejší. Druhou možností je formování teplem. V tomto případě je vytvořen roztok nebo suspenze obsahující účinnou látku, agar a cukr. Z cukrů se používá např. glukóza, sacharóza či laktóza. Jde o cukry dobře rozpustné ve vodě. Díky nim mají vzniklé ODT příjemnou chuť. Takovýto roztok se nalije do forem, ve kterých ztuhne a poté se suší při 30 °C ve vakuu.⁷ Nevýhodou této metody je kromě nízké pevnosti také vyšší cena výroby.⁶

4.1.1.3 Metody pro úpravu tabletoviny

Sprejové sušení

Jedná se o metodu, při kterém je roztok, suspenze či emulze pomocných látek rozprašována v sušící komoře. Za zvýšené teploty tak dochází k odpaření vlhkosti a vzniku stejnoměrných částic. Další fází je přidání léčiva a následné vylisování tablet.

Tato metoda je vhodná pro léčiva hydrofilní i hydrofobní a je také vhodná pro maskování chuti. Výhodou je její časová i finanční nenáročnost.¹²

Sublimace

Sublimace je proces, při kterém dochází k přímému přechodu pevné fáze do fáze plynné. Při výrobě ODT se pro metodu sublimace používají těkavé látky jako např. močovina, kafr nebo uhličitan amonný. Ty se přidávají k dalším pomocným látkám potřebným pro výrobu ODT. Možné je také použít organická rozpouštědla jako je benzen nebo cyklohexan pro zvýšení pórovitosti. Tablety jsou lisovány za použití nízkého tlaku a následně jsou odpařeny těkavé látky. Vznikají tak tablety s velkou pórovitostí. Výhodou u této metody je skutečnost, že odpaření těkavých látek je jednodušší než odpaření vody.⁶

Extruze (vytlačování)

Pro metodu extruze je použita směs etanolu nebo methanolu s polyethylen glykolem. Díky této kombinaci dochází ke změkčení směsi účinných a pomocných látek. Poté je tato směs vytlačována za pomoci stříkačky nebo extrudéru.⁵ Po odpaření alkoholu vzniká gel, který je dále rozbíjen na granule, z nichž lisováním vznikají tablety. Ke granulím je možné přidat další pomocné látky. Pro maskování nepříjemné chuti mohou být granule obaleny látkami jako je např. Eudragit E 100, ethylcelulóza nebo hydroxypropylmethylcelulóza.⁶

Metoda cukrové vaty

U této metody je důležitý vznik krystalické matrice. Ta je tvořena ze sacharidů nebo polysacharidů, které rychlým tavením vytváří matici označovanou jako nit.⁵ Ta se poté rozele a přidávají se k ní účinné a pomocné látky. Posledním krokem je lisování. Možná je také rekystalizace pro zlepšení tokových vlastností a lisovatelnosti. Kvůli vysokým teplotám není tato metoda vhodná pro termolabilní látky.⁷

4.1.2 Vlastnosti tablet dispergovatelných v ústech

Jednotlivé vlastnosti ODT závisí na technologii výroby. Základní požadovanou vlastností všech ODT je ovšem rychlý rozpad tablety v ústech, bez potřeby vody. Tato léková forma musí mít i řadu dalších vhodných vlastností.

Chuť tablet

ODT by měly v ústech zanechávat příjemný pocit. Mezi pomocné látky ovlivňující chuť patří suché pojivo mannitol. Tento cukerný alkohol má sladkou chuť. Zároveň v ústech působí chladivě, a to díky negativnímu teplu rozpouštění.¹⁰ Další důležitou složkou jsou sladidla, která tabletám dodávají sladkou chuť. Používán je např. sorbitol, xylitol či sukralóza. V některých případech je ovšem sladidlo nedostatečné pro zajištění příjemné chuti, například pokud se jedná o velmi hořké léčivo. V takovém případě je možné maskovat nepříjemnou chuť léčiva za použití polymerů. Jedním ze způsobů, jak chuť maskovat, je potahování polymerem. Další možností je sprejové sušení roztoku či suspenze, ve které je obsažena účinná látka s polymerem maskujícím chuť. Takovým polymerem může být například Eudragit E. Příjemný pocit v ústech má pozitivní vliv na vnímání léčiva pacientem a dochází tak ke zvýšení compliance. Stejný efekt má i další vlastnost ODT. Je jí fakt, že by v ústech neměly zůstat žádné zbytky tablety.¹³

Nástup účinku a biologická dostupnost

Další vlastností je rychlý nástup účinku a zvýšená biologická dostupnost. Při výrobě ODT je důležité používat účinné látky, které přechází přes sliznici dutiny ústní. Vhodná jsou tak léčiva lipofilní ($\log P > 1$, případně 2).⁸ Sliznice je bohatě prokrvena a zajišťuje tak již zmíněný rychlý nástup účinku. Biologická dostupnost je vyšší, díky přímému přechodu léčiva do systémové cirkulace. Léčivo se v tomto případě vyhýbá kyselé hydrolyze v gastrointestinálním traktu a také degradaci v játrech.²

Doba rozpadu a pórovitost

Nejdůležitější je ovšem pro ODT doba rozpadu, což je doba potřebná k úplnému rozpadu tablety. Rychlejším rozpadem se také zvyšuje biologická dostupnost.

K rozpadu dochází pronikáním vody do pórů tablety.¹⁴ Tablety absorbují vodu, a díky bobtnání se rozpadají. Jinak je tomu u lyofilizovaných tablet, které jsou výrazně pórovité a rozpadají se tak velmi rychle.⁵ Pro dobu rozpadu je tedy důležitá pórovitost a obsah superrozvolňovačů jako je např. krosopovidon nebo kroskarmelóza.¹⁵

Pórovitost tablety závisí na lisovací síle. Čím vyšší je lisovací síla, tím je pórovitost tablety nižší. Při výrobě ODT bývá cílem vznik vysoce porézních tablet. Pórovitost souvisí s řadou dalších vlastností jako je pevnost v tahu nebo oděr tablet. Čím větší je pórovitost, tím větší je oděr tablety a nižší pevnost. Při vyšší pórovitosti tablety ovšem dochází ke zkrácení doby rozpadu.¹⁵

Oděr

Tato vlastnost ODT závisí na soudržnosti jednotlivých částic. Jedná se o úbytek hmotnosti v důsledku mechanického namáhání tablet. Dle oděru můžeme určit odolnost tablety při výrobě, manipulaci a přepravě. Tento parametr může být problematický u lyofilizovaných tablet, které jsou více křehké.^{5,16}

Pevnost v tahu

Pevnost společně s výškou a průměrem tablet jsou důležitým parametrem pro kontrolu stejnorodosti tablet. Pevnost je také důležitá pro mechanickou odolnost tablet. Je dána fyzikálními vlastnostmi granulí, jako je například deformace při působení síly. Pevnost tablet je zjišťována dle síly potřebné k rozdrcení tablety. Optimální pevnost je potřeba pro výrobní proces i pro následnou manipulaci s tabletami. Při výrobě ODT bývá častým problémem právě nedostatečná pevnost. Pro takové tablety je nutný speciální obalový materiál, což ovšem zvyšuje náklady na výrobu. Dostatečnou pevnost tablet zajišťuje například technologie *DuraSolv*[®] nebo *WOW*[®]*tab*. Speciální balení může být také potřeba pro ochranu proti teplotě či vlhkosti okolního prostředí.^{8,16}

Doba smáčení a absorpce vody

Podstatná pro ODT je doba smáčení. Jedná se o čas potřebný k tomu, aby voda pronikla až do středu horního povrchu tablety. Množství vody, které proniká za daný čas do tablety se označuje jako absorpce vody. Tyto vlastnosti souvisí s vnitřní strukturou tablety a rozpustností pomocných látek. Pro tyto vlastnosti jsou výhodné

látky rozpustné ve vodě. Existuje také souvislost mezi dobou smáčení a dobou rozpadu. Doba smáčení odpovídá době, za kterou by se tableta v ústech rozpadla, pokud by se jazyk nepohyboval.³

Velikost tablet

Pro polykání tablet je uváděna ideální velikost v rozmezí 7–8 mm. Tato velikost ovšem bývá problematická pro manipulaci s tabletou, a to především pro starší pacienty. Výhodou ODT je tak možnost vyrábět i tablety o něco větší.⁸

4.2 „Co-processing“

Jako „co-processing“ je označován způsob výroby pomocných látek, při kterém dochází ke zlepšení funkčnosti a potlačení nežádoucích účinků obsažených excipientů. Jedná se o kombinaci dvou, případně více pomocných látek. Vzniklá pomocná látka je označována jako koprocesovaná.¹⁷ V případě přímého lisování je důležité, aby společně s léčivem vykazovala ideální tokové a lisovací vlastnosti. Při tomto způsobu výroby jsou ovlivňovány pouze fyzikální vlastnosti pomocných látek bez změny chemické struktury.¹⁸

„Co-processing“ byl nejprve využíván v potravinářství. Výhodný byl především pro zvýšení stability, rozpustnosti a želírovací schopnosti. Ve farmacii začala být tato technologie využívána až v 80. letech minulého století. Mezi prvními byla metodou „co-processingu“ připravena mikrokrytalická celulóza s uhličitánem vápenatým.¹⁷

Proces výroby koprocesovaných pomocných látek je poměrně jednoduchý a finančně nenáročný. Pro výrobu mohou být použity různé metody jako je např. sprejové sušení, kokrytalizace či kogranulace. Prvním krokem je smísení výchozích látek za vzniku roztoku či suspenze. Pro „co-processing“ není vhodné používat látky obsahující velké částice, z důvodu jejich malého povrchu.¹⁷

Používané pomocné látky lze rozdělit na křehké a plastické. Mezi křehké pomocné látky patří např. laktóza, sacharóza, oxid křemičitý či fruktóza. Naopak mezi plastické je řazena mikrokrytalická celulóza, mannitol, sorbitol či krospondon. Během lisování dochází u křehkých látek k fragmentaci. Vznikají tak nové plochy pro vznik vazeb

a menší částice mohou zaplňovat prázdné prostory ve struktuře tablet. U plastických látek nedochází k fragmentaci, ale k deformaci. Mění se tvar částic, zlepšují se pojivové vlastnosti a vznikají kompaktní tablety. Při výrobě je využíván větší podíl křehkých látek. Je ovšem výhodné použít oba typy těchto látek, pro využití jejich vlastností. Existují však i koprocesované pomocné látky vzniklé kombinací pouze dvou křehkých nebo dvou plastických látek.¹⁷

Důvodem, proč je „co-processing“ využíván jsou výhodné vlastnosti, které výsledné látky mají oproti výchozím pomocným látkám. Mezi výhody např. patří optimalizace velikost částic a jejich distribuce, čímž jsou zajištěny lepší tokové vlastnosti a lisovatelnost. Dále je výhodný vyšší diluční potenciál. Jedná se o množství účinné látky, které lze lisovat s pomocnými látkami za vzniku tablet. Pokud je tento potenciál pomocných látek vysoký, vznikají tablety minimální hmotnosti.¹⁹ Jedná se tedy o schopnost pomocné látky zachovat si dobrou lisovatelnost i po nařazení další látkou.²⁰ Mezi další výhody patří snížení hygroskopicity, zlepšení organoleptických vlastností a zkrácení doby rozpadu. Dochází také k menšímu kolísání hmotnosti tablet, které často nastává u přímého lisování a je zapříčiněno špatnými tokovými vlastnostmi.²⁰ Může být také snížena citlivost na mazadla, která vytváří na povrchu částic film a oslabují tím vazby mezi částicemi. Díky podílu křehkých látek, a jejich fragmentaci při lisování, je ale tento film narušován.²⁰ Příznivé je také snížení celkového počtu použitých pomocných látek a tím jednodušší příprava tabletoviny.¹⁷ Křehké látky, kromě vlivu na mazadla, zabraňují nadměrnému ukládání elastické energie během lisování. Tím se snižuje riziko víčkování nebo laminace, což jsou časté problémy při lisování tablet. Je tedy zaručena kompaktnost tablet po ukončení působení lisovací síly. Další výhodou „co-processingu“ je i rychlejší a levnější uvedení nových produktů na trh. Pro výrobu jsou totiž používány pomocné látky, u nichž byla schválena bezpečnost a účinnost. Díky tomu, že při této metodě nedochází ke změnám chemické struktury, nejsou další studie nutné.¹⁸

„Co-processing“ má ovšem i určité nevýhody. Jednou z nich je to, že koprocesované pomocné látky nejsou součástí lékopisů. Nejsou, proto ve farmaceutickém průmyslu příliš využívány.¹⁷ Dalším problémem je pevně daný poměr výchozích pomocných látek. Tento poměr nemusí být vhodný pro dané léčivo nebo jeho koncentraci.¹⁹

4.2.1 Sprejové sušení

Jedná se o nejčastěji používanou metodu „co-processingu“. Dochází při něm k vzniku prášku, granulátu či aglomerovaného prášku sušením kapaliny. Tou může být roztok, emulze či suspenze.²⁰ Kapalína je rozprašována za vzniku kapek. Ty se následně setkávají s teplým vzduchem či jiným plynem a dochází tak k odpařování rozpouštědla. Vznikají částice unášené plynem, které se získávají za pomoci filtru či cyklonu. Vlastnosti vzniklého produktu závisí na použitém zařízení a na vlastnostech výchozích látek.²¹

Sprejové sušení je jednokrokový proces, díky kterému vznikají uniformní částice vhodné pro přímé lisování. Mezi základní fáze při sprejovém sušení patří atomizace (rozprašování kapaliny za vzniku kapek), kontakt kapek s plynem, odpařování a separace pevných částic.²² Sušicí zařízení se skládá ze 4 částí, a to ze sušicí komory, atomizéru (tryska), aspirátoru pro odvod sušicího plynu a cyklonu pro získání částic.²³ Před samotným procesem sprejového sušení je nutné připravit výchozí kapalínu. Jako rozpouštědlo je nejčastěji používána voda, díky nižším nákladům a bezpečnosti. Je ovšem možné používat i organická rozpouštědla, pokud se jedná o látky ve vodě nerozpustné. Vzniklý roztok, emulze či suspenze jsou poté čerpány z plnicí nádoby za pomoci atomizéru do sušicí komory.²²

Atomizace je velmi důležitou částí celého procesu. Je významná pro fyzikální vlastnosti konečného produktu včetně velikosti částic. Jedná se o přeměnu kapaliny na jemné kapičky díky působící energii. Mohou být využívány různé druhy atomizérů, dle požadovaných vlastností produktu. Existuje např. atomizér rotační, tlakový, pneumatický či ultrazvukový. Rotační atomizér využívá odstředivou sílu, díky které dochází k vzniku jemných kapek. Tento atomizér poskytuje poměrně velký rozsah velikosti kapek a to 10–500 μm . Výhodný je pro viskózní kapaliny, díky jednotné velikosti kapek. Při použití tlakového atomizéru kapalina prochází tryskou pod tlakem a vzniklé kapky vytváří tvar kuželu. Používá se pro vysoce viskózní kapaliny a velikost vzniklých kapek je 10–400 μm . Pneumatický (multifluidní) atomizér je výhodný díky tvorbě velmi jemných kapiček (10–100 μm). Ve farmacii je tento typ atomizéru využíván velice často. Posledním typem je atomizér ultrazvukový, který využívá vibrace vznikající díky vysokofrekvenčnímu elektrickému signálu. Vibrace jsou navíc zesíleny titanovým hrotem trysky. Je zde největší rozsah velikosti kapek

a to 5–1000 μm . Výhodná je i schopnost samočištění tohoto atomizéru, čímž je sníženo riziko zanášení. Kapky jsou také produkovány nižší rychlostí, díky čemuž zůstávají déle v sušicí komoře. Kontakt se sušicím plynem je delší a je zde nižší riziko zbytkové vlhkosti.²³

Jako plyn je používán stlačený vzduch, N_2 nebo CO_2 . Vzduch je využíván pro tvorbu amorfních látek, inertní plyny jako dusík se využívají u organických rozpouštědel a látek snadno oxidujících a oxid uhličitý je výhodný díky vyššímu přenosu tepla, a tedy rychlejšímu sušení.²³

U této metody je důležité také proudění vzduchu či plynu v sušicí komoře. To je závislé na poloze atomizéru a přívodu plynu. Použito může být souprroudé, protiproudé nebo smíšené uspořádání. U souprrodu kapky i plyn proudí stejným směrem, a to směrem dolů v sušicí komoře. Teplota kapek je nižší, a tak je souprroud vhodný pro látky citlivé na teplo. U protiprodu sušicí plyn proudí opačně, tedy směrem nahoru. Teplota kapek je vyšší a tím pádem je vyšší i účinnost sušení. Smíšené proudění je kombinací předchozích dvou možností. Atomizér je umístěn uprostřed sušicí komory, plyn proudí směrem dolů a kapky mohou z atomizéru vycházet jak směrem nahoru, tak dolů. Toto uspořádání je vhodné pro kapaliny obsahující látky s různou citlivostí na teplo. Pokud jsou tedy použity látky s vysokou citlivostí, je možné je aplikovat směrem dolů, a zkrátit tak dobu kontaktu se sušicím plynem.²³

Dalším krokem je odpařování rozpouštědla a vznik pevných částic. Odpařování trvá pouze několik milisekund až sekund. Rychlost a účinnost je dána velkým povrchem kapek. Rychlost odpařování také závisí na velikosti kapek. Tento proces je tedy rychlejší, pokud jsou kapky malé. Posledním krokem je oddělení vzniklých pevných částic unášených sušicím plynem. Velikost vzniklých částic je dána vlastnostmi použitého atomizéru, atomizační energií, viskozitou a povrchovým napětím kapaliny. Při použití většího množství energie vznikají menší kapky a tím i menší částice. Naopak při vyšší viskozitě a povrchovém napětí výchozí kapaliny vznikají větší částice.²²

Proces sprejového sušení může ovlivnit i režim cyklu. Existuje režim otevřené smyčky, který se používá u kapalin obsahující vodné rozpouštědlo a jako sušicí plyn je používán vzduch. Naopak režim uzavřené smyčky je používán především pro rozpouštědla organická. V tohoto režimu je výstupní proud směřován do

kondenzátoru. Zde je shromažďováno rozpouštědlo, zatímco plyn se vrací do sušicí komory. Tento postup je výhodný pro možnost opětovného použití rozpouštědla a tím snížení nákladů, ochrany životního prostředí a snížení rizika výbuchu při vysokých teplotách. Výhodný je i pro vodná rozpouštědla, pokud se jedná o aseptické přípravky.²³

Podstatný je také výběr výchozích látek a teploty. Rozpouštědlo je vybíráno podle rozpustnosti použitých látek, rizika toxicity, ohrožení životního prostředí, viskozity, stability látek v daném rozpouštědle a těkavosti. Vyšší těkavost rozpouštědla zajišťuje rychlejší odpařování. Při výběru pomocných látek je důležitá tepelná stabilita a teplota skelného přechodu (T_g). Teplota skelného přechodu patří mezi nejčastější kritéria používaná u pevných látek. Je důležitá pro nastavení výchozí teploty. Při vysoké teplotě by mohlo docházet k měknutí částic a usazování na stěnách komory. Tím pádem by byl výtěžek tohoto procesu nižší. Při vysoké teplotě také hrozí riziko degradace či denaturace látek. Naopak při nízké teplotě existuje riziko zbytkové vlhkosti. Použitá teplota je tak důležitá i pro rychlost odpařování a správnou tvorbu částic. Důležitým parametrem je dále hygroskopicita. Absorbovaná voda by totiž mohla způsobit oslabení vazeb, a tím snížení mísitelnosti.²³

Rychlost celého procesu je dána rozdílem teplot mezi ohřátým vzduchem a vzniklými kapkami. Dále je důležité i složení kapaliny, její těkavost a velikost kapek. Metodou sprejového sušení je také možná přeměna látek s krystalickou strukturou na látky amorfni. Touto přeměnou je zlepšena plasticita, interaktivita a tím i mechanická odolnost.²²

4.2.1.1 Další metody „co-processingu“

Odpařování rozpouštědla

Tato metoda je další možností „co-processingu“. Dochází při ní k tzv. enkapsulaci. Pomocná látka, která má být enkapsulována je rozpuštěna či dispergována v roztoku polymeru a pomocná látka tvořící obal je smísená s těkavým rozpouštědlem. Mícháním se následně směs pomocných látek disperguje v tekutém vehikulu, se kterým je použité těkavé rozpouštědlo nemísitelné. Pro odstranění rozpouštědla je směs zahřívána. Enkapsulované látky mohou být rozpustné i nerozpustné ve vodě.^{20,21}

Kokrystalizace

Jedná se o metodu, při které dochází k vzniku vícesložkové krystalické formy. Tato forma je označována jako kokrystal. Dochází tak ke zlepšení fyzikálně-chemických vlastností jako je stabilita či rozpustnost.²⁴

Extruze taveniny

Výchozí látky se přes násypku dostávají do extrudéru, kde jsou míchány a taveny. Na konci přístroje je horká tavenina vytlačována přes otvory. Tato metoda je výhodná pro zvýšení rozpustnosti látek a maskování nepříjemné chuti.^{20,25}

Kogranulace

Při procesu granulace dochází k přeměně malých částic na větší aglomeráty (granule) o velikosti 0,2–4,0 mm. Granulací dochází ke zlepšení tokových a lisovacích vlastností. Existují dva základní typy granulace, a to suchá a vlhká. Vlastnosti vzniklých granulích závisí na vlastnostech výchozích látek, jejich koncentraci a době granulace.^{20,26}

Metodou „co-processingu“ je ovšem tzv. kogranulace, při které dochází ke granulaci více látek během jednoho procesu. Dochází tak ke zvýšení jednotnosti výsledné směsi.²⁷

4.2.2 Směsná suchá pojiva

Směsná suchá pojiva jsou pomocné látky vhodné pro přímé lisování vyrobené metodou „co-processingu“. Jedná se o kombinace různých pomocných látek lišící se složením i počtem jednotlivých složek. Směsná suchá pojiva pro tablety dispergovatelné v ústech obsahují většinou cukerné alkoholy a superrozvolňovadla. Z cukerných alkoholů je používán především mannitol, a to díky sladké a chladivé chuti, stabilitě a kompatibilitě s většinou léčivých látek. Výhodou je také rychlá rozpustnost ve vodě, zajištění vysoké pevnosti tablet a zároveň krátká doba rozpadu. Výhodný je dále proto, že není hygroskopický, což je důležitá vlastnost především pro skladování ODT. Nemá ovšem optimální tokové vlastnosti a lisovatelnost. Jsou tedy

využívány různé metody pro úpravu fyzikálně-mechanických vlastností. Použit tak může být např. mannitol granulovaný, krystalický či sprejově sušený. V konečném produktu má mannitol funkci suchého pojiva.^{28,29}

K suchým směsným suchým pojivům jsou dále přidávána mazadla pro zlepšení tokových vlastností a snížení rizika lepení na matrici. V případě hořké chuti léčiv mohou být přidávána další sladidla. Volba daného směsného suchého pojiva záleží na kompatibilitě jednotlivých složek s léčivem.³⁰ V této práci byl využit Ludiflash[®], Prosolv[®] ODT G2 a Pardeck[®] ODT.

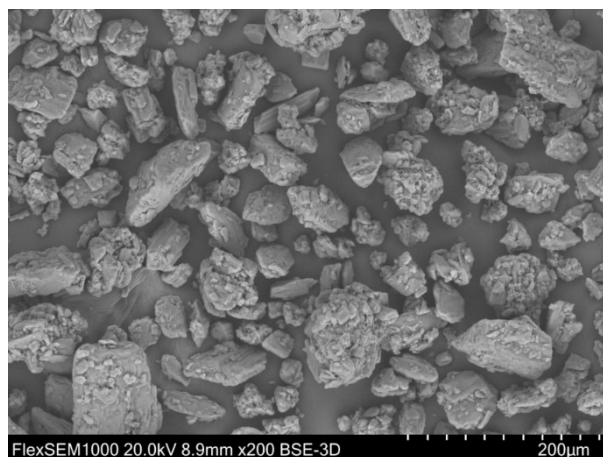
4.2.2.1 Ludiflash[®]

Toto směsné suché pojivo obsahuje 90 % D-mannitolu, 5 % krosповidonu a 5 % polyvinylacetátu. Krosповidon (Kollidon[®] CL-SF) má funkci superrozvolňovadla. Zajišťuje tak rychlý rozpad tablet v přítomnosti malého množství vody.³¹ Díky krosповidonu dochází k nasávání vody a bobtnání tablety. Absorbovaná voda následně způsobuje porušení vazeb mezi částicemi a rozpad tablety. Pro rozpad je také podstatná porézní struktura krosповidonu.¹⁸ Pro výrobu ODT je tedy krosповidon velmi důležitý. Může ovšem způsobit i nepříjemné pocity v ústech. Příčinou je použití příliš velkého množství krosповidonu, který pak způsobuje nadměrnou absorpci slin.³⁰ Polyvinylacetát (Kollicoat[®] SR) plní funkci pojiva. Jedná se o látku hydrofobní.³¹ Ludiflash[®] je bílý prášek s širokou distribucí velikosti částic (>0,400 mm max. 20 %, <0,200 mm max. 90 % a min. 45 %, <0,063 mm max. 45 % a min. 15 %). Sypná hustota je 0,40–0,52 g/cm³, hodnota pH je 5,5–6,5 a sypný úhel je přibližně 38°. Plně se nerozpouští ani ve vodě ani v organických rozpouštědlech. Obsah léčiva by měl být do 20 %.³⁰ Díky velikosti částic, jejich distribuci a struktuře má Ludiflash[®] dobré tokové vlastnosti. Jedná se o látku vhodnou i pro pediatrické použití.³¹ Struktura částic je zobrazena na obr. č. 1.

Ludiflash[®] je vhodný pro výrobu ODT přímým lisováním, ale také suchou či vlhkou granulací. Jako mazadlo je vhodný stearan hořečnatý nebo stearyl-fumarát sodný. Ten je hydrofilnější a je tedy schopen zajistit rychlejší rozpad tablet než lipofilnější stearan hořečnatý při stejné pevnosti tablet.³⁰ Výsledné tablety mají vyšší pórovitost a dochází k rychlému rozpadu. Tablety jsou ovšem také dostatečně pevné a není tak nutný

speciální obal pro bezpečnou manipulaci. Výhodou je i nízký oděr tablet a jejich jednotné složení. Především pro skladování a stabilitu tablet je výhodná nízká hygroskopicita tohoto směsného suchého pojiva.

Zpracování je snadné, časově i finančně nenáročné a vznikají kompaktní tablety vysoké kvality. Výhodou je také kompatibilita se všemi konvenčními výrobními zařízeními stejně tak jako s řadou účinných látek.³¹



Obr. č. 1: Částice Ludiflash[®], zvětšení 200x³³

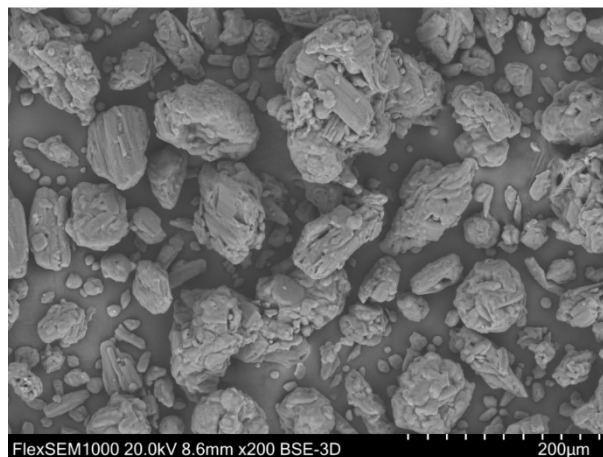
4.2.2.2 Prosolv[®] ODT G2

Prosolv[®] ODT G2 je bílý prášek obsahující 15–30 % mikrokrystalické celulózy, 1,5–2,5 % koloidního oxidu křemičitého, 60–70 % D-mannitolu, 4–6 % fruktózy a 4–6 % krosповidonu. Mikrokrystalická celulóza plní funkci suchého pojiva a koloidní oxid křemičitý působí jako kluzná látka. Jejich kombinace se označuje jako silicifikovaná mikrokrystalická celulóza a pro lisování tablet je výhodnější. Další složku, kterou Prosolv[®] ODT G2 obsahuje je fruktóza, která díky své sladké chuti plní funkci sladidla.³²

Jedná se o druhou generaci silicifikovaných mikrokrystalických celulóz, tentokrát pro výrobu ODT. Velikost částic je 40–80 μm a sypaná hustota je 0,45–0,65 g/cm^3 .³² Struktura částic je zobrazena na obr. č. 2.

Prosolv[®] ODT G2 zanechává příjemný krémový a chladivý pocit v ústech, což zvyšuje compliance pacienta. Zajišťuje také kratší dobu rozpadu díky rychlé absorpci vody

a má dobré tokové vlastnosti i lisovatelnost. Díky použitému mannitolu je vhodný i pro pediatrické pacienty.³⁰



Obr. č. 2: Částice Prosolv® ODT G2, zvětšení 200x³³

4.2.2.3 Pardeck® ODT

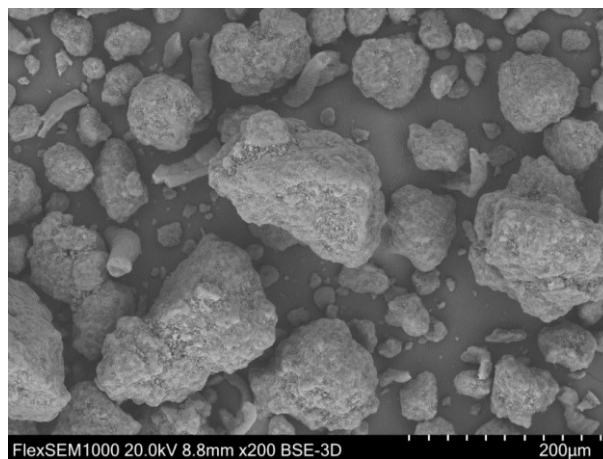
Pardeck® ODT je kombinací granulovaného D-mannitolu (90–95 %) a sodné soli kroskarmelózy (3–7 %). Výhodou je tedy zlepšení tokových vlastností díky granulovanému mannitolu.³³ Sodná sůl kroskarmelózy je zesíťovaná karboxymethyl celulóza a má funkci superrozvolňovačla. Zajišťuje rychlý rozpad tablet, a to bobtnáním po kontaktu s vodou.¹⁸

Jedná se o bílý prášek s průměrnou velikostí částic 70–120 µm. Sypná hustota je 0,55–0,65 g/cm³ a hodnota pH odpovídá rozmezí 5,0–7,0. Jako mazadlo je vhodný stearan hořčnatý.³⁰ Struktura částic je zobrazena na obr. č. 3.

Díky mannitolu je Pardeck® ODT málo hygroskopický a je tedy vhodný pro léčiva citlivá na vlhkost. Výhodou je také rozsah velikosti lisovacích sil, které lze využít. Kvalitní tablety lze vyrobit i při nízké lisovací síle. Oproti tomu i při vysoké lisovací síle lze dosáhnout krátké doby rozpadu. Výsledné tablety mají také nízkou hodnotu oděru, a to i při nízké lisovací síle. Snižuje se tak namáhání a možné poškození lisovacích zařízení. Stejně jako předchozí směsná suchá pojiva zanechává příjemný pocit v ústech.³⁴

Pardeck® ODT je specifický vláknitou strukturou částic. Díky tomu je povrch částic velký a je možný rychlý rozpad tablet, a to i v případě vysoké hodnoty pevnosti v tahu.

Tablety mohou obsahovat 4–50 % léčiva, 30–80 % Pardeck[®] ODT. Dále mohou být obsaženy pomocné látky jako je stearan hořečnatý (0,25–1 %) nebo koloidní oxid křemičitý (0,2–1 %) jako mazadla. Při nepříjemné chuti léčiva mohou být přidána sladidla.³⁴



Obr. č. 3: Částice Pardeck[®] ODT, zvětšení 200x³³

5 Experimentální část

5.1 Použité suroviny

Ibuprofen

- číslo šarže: C100-1804067M
- výrobce: Hubei, Čína

Paracetamol

- číslo šarže: 71403022
- dodavatel: Dr. Kulich Pharma, s.r.o.

Prosolv[®] ODT G2

- číslo šarže: Q2C20L18
- výrobce: JRS Pharma GmbH & Co. KG

Ludiflash[®]

- číslo šarže: 78295888Q0
- výrobce: BASF, Ludwigshafen, Německo

Parteck[®] ODT

- číslo šarže: F1889390624
- výrobce: Merck KGaA, SRN

Sukralóza

- číslo šarže: 201905048
- výrobce: Merisant, Chicago, Illinois, USA

Stearan hořčnatý

- číslo šarže: A011241701
- výrobce: Acros Organics, USA

5.2 Použité přístroje

Analytické váhy AND HR-120

- výrobce: A&D Company, Limited, Japonsko
- maximální váživost: 120 g
- citlivost: 0,1 mg

Digitální analytické váhy MXX-2001

- výrobce: Denver Instrument GmbH, Göttingen, Německo
- maximální váživost: 200 g
- citlivost: 0,1 g

Laserový difraktometr Mastersizer 3000

- výrobce: Malvern Instruments, Spojené království
- přístroj pro stanovení distribuce velikosti částic
- možnost měření v suchém či mokřém režimu
- měřicí rozsah: 10 nm – 3,5 mm

3D míšicí zařízení TURBULA® Typ T 2 F

- výrobce: Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Švýcarsko
- přístroj pro homogenní mísení práškových směsí
- k mísení dochází v uzavřené nádobě umístěné v pracovním koši a upevněné pomocí gumových napínačů
- možnost nastavení rychlosti kmitání nádoby (23–101 kmitů/min)

Materiálové testovací zařízení T1-FRO 50 Zwick/Roell

- výrobce: Zwick GmbH & Co., Německo
- zařízení pro lisování tablet s dolní nepohyblivou a horní pohyblivou čelistí
- vyvíjí sílu v tahu i tlaku až do 50 kN
- zařízení je propojeno s počítačovým programem testXpert V 9,01

Friabilátor Sotax FT2

- výrobce: Sotax AG, Švýcarsko
- přístroj pro měření oděru tablet
- k oděru dochází v průhledném otáčejícím se bubnu s přepážkou
- po dokončení testu dojde k automatickému vysypání tablet do zásobníku
- po nastavení výchozí a konečné hmotnosti je přístroj schopen vypočítat oděr tablet

- možnost nastavení počtu otáček za minutu (20–50 ot/min)

Přístroj pro měření rozměrů a destrukční síly Tablet Tester 8M

- výrobce: Dr.Schleuniger Pharmatron, Švýcarsko
- přístroj je schopen změřit průměr, výšku a sílu potřebnou k rozdrčení tablety
- rozměry tablety jsou dány vzdáleností dvou čelistí, z nichž jen jedna je pohyblivá

Tester automatického rozpadu tablet DisiTest 50 Master

- výrobce: Sotax, AG, Švýcarsko
- přístroj elektronicky detekuje dobu rozpadu tablet
- součástí přístroje je kádinka a košíček se šesti trubicemi, do kterých se vkládají tablety a disky pro detekci
- možnost nastavení teploty (25–40 °C)

5.3 Použité metody

Experimentální část se skládala z několika kroků. Nejprve byly připraveny jednotlivé tabletoviny a následně vylisovány tablety. Při lisování tablet byly vyhodnocovány a zaznamenávány parametry energetického procesu lisování. Nejméně po 24 hodinách probíhaly zkoušky tablet na oděr, pevnost, dobu smáčení a dobu rozpadu. Nakonec byly všechny zjištěné hodnoty statisticky a graficky zpracovány. Zjišťována byla také velikost částic léčiv ibuprofen a paracetamol.

5.3.1 Měření velikosti částic léčiv

Metodou laserové difrakce byla změřena objemová distribuce d_{v10} , d_{v50} a d_{v90} léčiv ibuprofen a paracetamol za použití laserového difraktometru Malvern Mastersizer 3000. Léčiva byla testována použitím suché cely pomocí disperzní jednotky (Aero S). Dané množství léčiva bylo vloženo do přístroje za pomoci lžičky. Následně byl uzavřen kryt cely a bylo nutné přístroj nastavit. Tlak vzduchu byl nastaven na 2 bary a rychlost plnění na 50 %. Refrakterní index byl pro ibuprofen zvolen 1,520 a pro paracetamol 1,619. Absorpční index byl pro obě léčiva nastaven na 0,01. Obě léčiva byla měřena třikrát a byl vypočítán průměr a směrodatná odchylka.

5.3.2 Příprava tabletovin

Celkem bylo připraveno 9 tabletovin o hmotnosti 20 g, přičemž tři z těchto tabletovin byly bez léčiva. Složení tabletovin je uvedeno v tabulce č. 1. Pro přípravu bylo použito mísící zařízení Turbula T 2 F. Jako léčivo byl použit ibuprofen a paracetamol a jako směsná suchá pojiva (SSP) Ludiflash[®], Prosolv[®] ODT G2 a Pardeck[®] ODT.

Nejprve byly připraveny tabletoviny bez léčiv. Do opodeldočky byla vložena polovina SSP a sukralóza, která ve směsi funguje jako sladidlo. Tato směs byla mísená v Turbule po dobu 2 minut. Následně byla přidána druhá polovina SSP a tato směs byla v Turbule opět 2 minuty. Posledním krokem bylo přidání stearanu hořečnatého jako mazadla na dobu mísení 2 minuty.

Tabletoviny s ibuprofenem a paracetamolem byly připravovány obdobným způsobem. Do jedné opodeldočky bylo vloženo léčivo a polovina SSP a do druhé sukralóza a zbytek SSP. V Turbule došlo ke dvouminutovému promísení. Směs se sukralózou byla následně přemístěna do opodeldočky s léčivem a opět se dala do Turbuly. Po 3 minutách byl přidán stearan hořečnatý a došlo k poslední homogenizaci po dobu 2 minut.

Tab. č. 1 Složení tabletovin [%]

Tabletovina	IBU	PC	LUD	PRO	PAR	Sukr	MgSt
LUD PL			98			1	1
LUD + IBU	50		48			1	1
LUD + PC		50	48			1	1
PRO PL				98		1	1
PRO + IBU	50			48		1	1
PRO + PC		50		48		1	1
PAR PL					98	1	1
PAR + IBU	50				48	1	1
PAR + PC		50			48	1	1

Vysvětlivky k tab. č. 1

IBU – ibuprofen, PC – paracetamol, LUD – Ludiflash[®], PRO – Prosolv[®] ODT G2, PAR – Parteck[®] ODT, Sukr – sukralóza, MgSt – stearan hořečnatý

5.3.3 Lisování tablet

Dalším krokem bylo vylisování jednotlivých tablet. Bylo použito zařízení T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell. Navážka na jednu tabletu činila $0,2000 \pm 0,0010$ g. Po navážení na lékárenskou kartu, bylo dané množství tabletoviny za pomoci štětečku nasypáno do matrice skládající se ze spodního a horního trnu. Průměr matrice byl 9 mm.

Před vložením tabletoviny do matrice bylo nutné zkontrolovat, zda je matrice správně vyčištěna. Ve chvíli, kdy byl vložen spodní trn, bylo přidáno navážené množství tabletoviny a následně byl vložen horní trn. Takto byla matrice kompletní. Poté bylo ještě nutné provést jemné sklepnutí o pracovní desku a matici s tabletovinou umístit do lisovacího zařízení. Sklepnutí bylo nutné provádět vždy přibližně stejnou silou. Tablety byly lisovány silou 5 kN a od každé formulace bylo vylisováno 82 tablet. Nakonec byla vylisována z tabletovin s ibuprofenem ještě jedna tableta, a to při síle 32 kN, která byla nutná pro zjištění pórovitosti.

Při lisování tablet byl zaznamenáván energetický profil lisovacího procesu za pomoci programu TestXpert V 9,01. Byly tak zjištěny jednotlivé hodnoty energií pro dané tablety. Dále byl programem vytvořen graf, který zaznamenává závislost síly a dráhy horního trnu lisovacího zařízení. Příklad protokolu je uveden na obr. č. 4a a 4b. Ve chvíli, kdy bylo vylisováno prvních 10 tablet, byl vytištěn protokol z měření. Mezi hodnocené energie patřily:³⁵

- **E1 (energie předlisování)** – energie, spotřebovaná během tření částic o matici i jednotlivých částic o sebe
- **E2 (energie plastické deformace)** – energie, která zůstane nahromaděná v tabletě po vylisování
- **E3 (energie elastické deformace)** – energie, která se uvolní z tablety po ukončení působení lisovací síly

- **Elis (energie lisování)** – energie spotřebovaná při lisování ($E_2 + E_3$)
- **Emax (celková energie lisovacího procesu)** – součet energií ($E_1 + E_2 + E_3$)
- **Pl (plasticita)** – hodnota, kterou lze zjistit z hodnot energií dle vzorce (1)³⁶:

$$Pl = \frac{100 \cdot E_2}{E_2 + E_3} \quad (1)$$

Zwick / Roell

Zkušební protokol

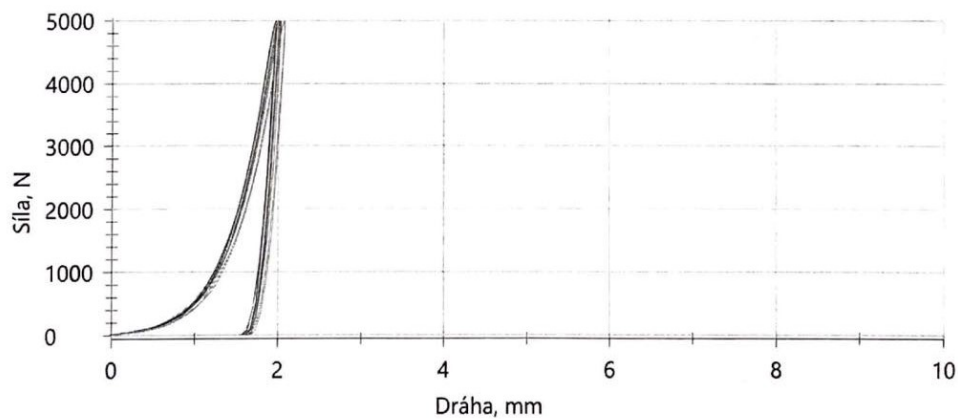
Typ vzorku : PART + PAR 5kN

Předzatižení : 2 N

Výsledky zkoušek:

Legenda	Č.	F _{max} N	E ₁ Nm	E ₂ Nm	E ₃ Nm	E _{lis} Nm	E _{max} Nm	PL %	h ₀ mm	h _{max} mm	h _{tablety} mm
	1	4990	2,64	1,71	0,60	2,31	4,95	73,97	106,4	2,0	104,37
	2	4990	2,79	1,73	0,65	2,38	5,17	72,63	106,4	2,1	104,37
	3	4990	2,60	1,70	0,62	2,32	4,92	73,24	106,4	2,0	104,44
	4	4990	2,57	1,75	0,64	2,39	4,96	73,17	106,4	2,0	104,39
	5	4990	2,71	1,72	0,63	2,36	5,07	73,13	106,5	2,0	104,48
	6	4990	2,68	1,72	0,60	2,32	5,00	74,01	106,4	2,0	104,40
	7	4990	2,84	1,73	0,63	2,35	5,19	73,42	106,5	2,1	104,45
	8	4990	2,69	1,73	0,61	2,34	5,03	73,82	106,4	2,0	104,43
	9	4990	2,65	1,67	0,59	2,27	4,91	73,89	106,4	2,0	104,41
	10	4990	2,69	1,68	0,59	2,26	4,96	74,02	106,4	2,0	104,44

Grafické záznamy série:



Obr. č. 4a: Protokol zaznamenávající energetický profil lisovacího procesu

Statistika:

Série	F _{max}	E ₁	E ₂	E ₃	E _{lis}	E _{max}	PL	h ₀	h _{max}	h _{tablety}
n = 10	N	Nm	Nm	Nm	Nm	Nm	%	mm	mm	mm
\bar{x}	4990	2,68	1,71	0,62	2,33	5,02	73,53	106,4	2,0	104,42
s	0,996	0,08	0,02	0,02	0,04	0,10	0,48	0,1	0,0	0,04
v [%]	0,02	3,02	1,43	3,44	1,85	1,96	0,65	0,05	1,96	0,04

Obr. č. 4b: Protokol zaznamenávající statistické vyhodnocení energetického procesu

5.3.4 Hodnocení pevnosti tablet v tahu

Dále byla hodnocena pevnost tablet za použití přístroje Tablet Tester 8M. U každé formulace bylo hodnoceno 10 tablet. Tableta byla vložena mezi kovové čelisti, a to nejdříve tak, aby byla změřena její výška. Poté se tableta otočila a došlo ke změření průměru. Měření rozměrů tablety probíhalo pohybem jedné čelisti ke druhé, stacionárně. Posledním krokem bylo změření destrukční síly, tedy síly potřebné k rozdrobení tablety. Po dokončení testu bylo nutné vždy očistit prostor mezi čelistmi. Z této síly byla vypočítána pevnost tablety v tahu. Pro výpočet byl použit vzorec (2)³⁷:

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

P – pevnost tablet v tahu [MPa], F – destrukční síla [N], d – průměr tablety [mm], h – výška tablety [mm]

5.3.5 Hodnocení oděru tablet

Hodnocení probíhalo za pomoci friabilátoru Sotax FT2. U každé formulace vždy probíhaly 3 měření. Při každém měření bylo použito 10 tablet. Jednotlivé tablety byly nejprve očištěny štětečkem. Došlo tak k odstranění prachu z povrchu tablety. Dalším krokem bylo zvážení tablet na analytických vahách, čímž byla zjištěna počáteční hmotnost, která se zadala do friabilátoru. Dále byly nastaveny otáčky bubínku, a to 100 otáček při rychlosti 25 ot/min. Tablety byly vloženy do bubínku, po 4 min rotace

byly vyjmuty, očištěny štětečkem a zváženy. Konečná hmotnost tablet byla opět zadána do přístroje a ten poté automaticky vypočítal hodnotu oděru.

5.3.6 Hodnocení pórovitosti

Za pomoci přístroje Tablet Tester 8M byla také změřena výška a průměr tablet, které byly lisovány při síle 32 kN. Tyto hodnoty byly měřeny pro zjištění pórovitosti tablet. Díky naměřeným hodnotám a hmotnosti tablet bylo možné vypočítat hustotu tablet lisovaných při 5 kN (zdánlivá hustota) a tablet lisovaných při 32 kN (pravá hustota). Pórovitost tablet byla poté vypočítána dle vzorce (3):

$$\varepsilon = \left(1 - \frac{\rho_1}{\rho_2}\right) \cdot 100 \quad (3)$$

ε – pórovitost tablety [%], ρ_1 – zdánlivá hustota [$\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$], ρ_2 – pravá hustota [$\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$]

Hodnoty zdánlivé a pravé hustoty byly vypočítány dle vzorce (4):

$$\rho = \frac{4 \cdot m}{\pi \cdot d^2 \cdot h} \quad (4)$$

ρ – hustota [$\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$], m – hmotnost tablety [g], d – průměr tablety [cm], h – výška tablety [cm]

5.3.7 Hodnocení doby smáčení a absorpce vody

U každé formulace byly provedeny 3 měření a pro každé byla použita 1 tableta. Do Petriho misek byl vložen kruh filtračního papíru o průměru 4 cm, odměřeny 4 ml destilované vody, a 2 kapky methylenové modři. Na povrch filtračního papíru byla položena tableta, která byla nejprve zvážena. Voda tak procházela přes spodní povrch tablety směrem vzhůru. Současně byly zapnuty stopky a byl měřen čas potřebný k nasáknutí celé tablety. Nakonec byla tableta opětovně zvážena.

Díky hodnotám hmotností byla vypočítána absorpce vody za pomoci vzorce (5)³⁸:

$$R = \left(\frac{m_b - m_a}{m_b} \right) \cdot 100 \quad (5)$$

R – absorpce vody [%], m_a – hmotnost suché tablety [g], m_b – hmotnost vlhké tablety [g]

5.3.8 Hodnocení doby rozpadu

Posledním hodnoceným parametrem byl rozpad tablet. Během jednoho měření bylo možné hodnotit rozpad až u 6 tablet zároveň za použití přístroje DisiTest 50 Master. Do kádinky bylo odměřeno 800 ml destilované vody, která se temperovala na 37 ± 1 °C. Poté byly vloženy tablety do jednotlivých skleněných trubic připevněných v košíčku. Následně byl na každou tabletu umístěn disk, který umožnil elektronickou detekci doby rozpadu. Po umístění tablet byl košíček vložen do přístroje. Košíček byl následně automaticky ponořen do kádinky, čímž započalo měření doby rozpadu. Přístroj automaticky zaznamenával časy rozpadu jednotlivých tablet. Po dokončení měření bylo třeba vyjmout košíček s trubicemi a kádinku, vše omýt vodou a důkladně osušit.

5.3.9 Statistické hodnocení výsledků

Během lisování tablet byl vyhodnocen energetický profil lisovacího procesu za pomoci programu testXpert V 9,01. Zjištěné hodnoty byly staticky vyhodnoceny v programu Microsoft Office Excel. V případě, že byly rozdíly mezi naměřenými hodnotami nejasné, byl použit nepárový t-test na hladině významnosti 0,05.

6 Výsledky

6.1 Vysvětlivky

DR	[s]	doba rozpadu tablet
$d_{v10}, d_{v50}, d_{v90}$	[μm]	objemová distribuce
E_1	[J]	energie předlisování
E_2	[J]	energie plastické deformace
E_3	[J]	energie elastické deformace
E_{lis}	[J]	energie lisování
E_{max}	[J]	celková energie lisovacího procesu
F	[N]	destrukční síla
h	[mm]	výška tablet
IBU		ibuprofen
LUD		Ludiflash [®]
m_a	[g]	hmotnost suchých tablet
m_b	[g]	hmotnost vlhkých tablet
m_1	[g]	hmotnost tablet před oděrem
m_2	[g]	hmotnost tablet po oděru
P	[MPa]	pevnost tablet v tahu
PC		paracetamol
PI	[%]	plasticita
PL		placebo (tabletovina bez obsahu léčiva)
PAR		Pardeck [®] ODT
PRO		Prosolv [®] ODT G2
R	[%]	absorpce vody
SSP		směsné suché pojivo
s		směrodatná odchylka průměru hodnot
t	[s]	doba smáčení
\emptyset		průměr hodnot

6.2 Tabulky

6.2.1 Energetické hodnocení lisovacího procesu

Tab. č. 2 Hodnoty energií E_1 , E_2 a E_3

Tabletovina	E_1 [J]		E_2 [J]		E_3 [J]	
	\emptyset_{E1}	S_{E1}	\emptyset_{E2}	S_{E2}	\emptyset_{E3}	S_{E3}
LUD PL	3,48	0,29	2,60	0,05	0,59	0,03
LUD + IBU	3,66	0,09	1,73	0,04	0,61	0,03
LUD + PC	3,06	0,05	1,79	0,05	0,62	0,02
PRO PL	1,81	0,03	2,94	0,03	0,63	0,02
PRO + IBU	3,08	0,08	1,69	0,05	0,62	0,02
PRO + PC	2,55	0,07	1,73	0,03	0,63	0,03
PAR PL	3,53	0,13	2,60	0,02	0,63	0,02
PAR + IBU	3,29	0,20	1,63	0,04	0,62	0,02
PAR + PC	2,68	0,08	1,71	0,02	0,62	0,02

Tab. č. 3 Hodnoty energií E_{lis} , E_{max} a plasticity

Tabletovina	E_{lis} [J]		E_{max} [J]		PI [%]	
	$\emptyset_{E_{lis}}$	$S_{E_{lis}}$	$\emptyset_{E_{max}}$	$S_{E_{max}}$	\emptyset_{PI}	S_{PI}
LUD PL	3,19	0,07	6,67	0,27	81,59	0,50
LUD + IBU	2,34	0,07	6,00	0,11	73,87	0,80
LUD + PC	2,41	0,06	5,48	0,10	74,25	0,41
PRO PL	3,57	0,04	5,38	0,07	82,35	0,41
PRO + IBU	2,31	0,05	5,40	0,10	73,27	0,70
PRO + PC	2,36	0,05	4,91	0,08	73,39	0,69
PAR PL	3,22	0,03	6,76	0,13	80,58	0,60
PAR + IBU	2,24	0,05	5,54	0,23	72,48	0,95
PAR + PC	2,33	0,04	5,02	0,10	73,53	0,48

6.2.2 Pevnost tablet v tahu

Tab. č. 4 Pevnost tablet v tahu – LUD PL

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,64	63	1,6843	<p>$\bar{\sigma} = 1,6682$ $s = 0,0486$</p>
2,66	64	1,6981	
2,67	61	1,6125	
2,66	65	1,7247	
2,64	64	1,711	
2,66	65	1,7247	
2,67	60	1,5860	
2,71	64	1,6668	
2,66	63	1,6716	
2,69	61	1,6023	

Tab. č. 5 Pevnost tablet v tahu – LUD + IBU

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,79	54	1,3676	<p>$\bar{\sigma} = 1,4094$ $s = 0,0861$</p>
2,81	54	1,3578	
2,83	50	1,2484	
2,82	57	1,4282	
2,75	52	1,3361	
2,76	56	1,4336	
2,69	54	1,4153	
2,93	59	1,4149	
2,75	60	1,5416	
2,78	61	1,5504	

Tab. č. 6 Pevnost tablet v tahu – LUD + PC

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,83	16	0,3977	$\bar{\sigma} = 0,4124$ $s = 0,0177$
2,81	16	0,4005	
2,81	16	0,4010	
2,83	17	0,4226	
2,82	16	0,4000	
2,86	16	0,3940	
2,81	17	0,4256	
2,81	16	0,4014	
2,82	18	0,4495	
2,77	17	0,4317	

Tab. č. 7 Pevnost tablet v tahu – PRO PL

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,62	74	1,9934	$\bar{\sigma} = 1,9791$ $s = 0,1053$
2,65	71	1,8910	
2,63	81	2,1761	
2,65	74	1,9731	
2,67	69	1,8239	
2,61	76	2,0597	
2,62	78	2,1035	
2,64	74	1,9783	
2,62	72	1,9417	
2,67	70	1,8504	

Tab. č. 8 Pevnost tablet v tahu – PRO + IBU

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,86	41	1,0129	<p>Ø = 1,1646 s = 0,0769</p>
2,81	47	1,1831	
2,82	47	1,1789	
2,77	43	1,0981	
2,78	44	1,1196	
2,78	47	1,1959	
2,81	46	1,1567	
2,76	48	1,2302	
2,76	45	1,1520	
2,79	52	1,3184	

Tab. č. 9 Pevnost tablet v tahu – PRO + PC

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,79	11	0,2777	<p>Ø = 0,3232 s = 0,0278</p>
2,80	12	0,3015	
2,81	12	0,3007	
2,78	15	0,3800	
2,78	13	0,3293	
2,79	12	0,3029	
2,77	13	0,3301	
2,78	13	0,3290	
2,79	13	0,3278	
2,79	14	0,3530	

Tab. č. 10 Pevnost tablet v tahu – PAR PL

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,82	83	2,0750	<p>Ø = 2,0961 s = 0,0505</p>
2,81	83	2,0824	
2,79	84	2,1226	
2,79	86	2,1731	
2,84	81	2,0108	
2,79	82	2,0721	
2,81	83	2,0824	
2,80	85	2,1402	
2,80	86	2,1654	
2,80	81	2,0372	

Tab. č. 11 Pevnost tablet v tahu – PAR + IBU

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,87	49	1,2063	<p>Ø = 1,2135 s = 0,0292</p>
2,93	50	1,2017	
2,91	52	1,2626	
2,90	49	1,1939	
2,91	49	1,1898	
2,89	52	1,2699	
2,93	49	1,1816	
2,91	50	1,2113	
2,93	51	1,2285	
2,97	50	1,1895	

Tab. č. 12 Pevnost tablet v tahu – PAR + PC

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,88	13	0,3175	<p>$\bar{\sigma} = 0,3071$ $s = 0,0118$</p>
2,87	13	0,3183	
2,85	13	0,3209	
2,86	12	0,2948	
2,87	13	0,3183	
2,86	12	0,2952	
2,87	12	0,2944	
2,84	12	0,2972	
2,86	12	0,2952	
2,87	13	0,3190	

6.2.3 Oděr tablet

Tab. č. 13 Oděr tablet s obsahem SSP Ludiflash®

LUD PL	m ₁ [g]	m ₂ [g]	oděr [%]	statistické údaje
	1,9889	1,9729	0,8045	$\bar{\phi} = 0,7743$ $s = 0,0266$
	1,9734	1,9588	0,7398	
	1,9647	1,9494	0,7787	
LUD + IBU	m ₁ [g]	m ₂ [g]	oděr [%]	statistické údaje
	1,9937	1,9714	1,1185	$\bar{\phi} = 1,0385$ $s = 0,0618$
	1,9920	1,9715	1,0291	
	1,9836	1,9644	0,9679	
LUD + PC	m ₁ [g]	1 tableta se rozpadla – nelze hodnotit		
	2,0011			
	2,0016			
	1,9980			

Tab. č. 14 Oděr tablet s obsahem SSP Prosolv® ODT G2

PRO PL	m ₁ [g]	m ₂ [g]	oděr [%]	statistické údaje
	1,9891	1,9762	0,6485	$\bar{\phi} = 0,6291$ $s = 0,0355$
	1,9865	1,9734	0,6595	
	1,9851	1,9736	0,5793	
PRO + IBU	m ₁ [g]	m ₂ [g]	oděr [%]	statistické údaje
	2,0016	1,9695	1,6037	$\bar{\phi} = 1,3938$ $s = 0,1563$
	2,0015	1,9745	1,3490	
	1,9938	1,9693	1,2288	
PRO + PC	m ₁ [g]	4 tablety se rozpadly – nelze hodnotit		
	1,9955			
	1,9943			
	1,9963			

Tab. č. 15 Oděr tablet s obsahem SSP Pardeck® ODT

	m_1 [g]	m_2 [g]	oděr [%]	statistické údaje
PAR PL	1,9975	1,9799	0,8811	$\bar{\phi} = 0,7925$ $s = 0,0642$
	1,9997	1,9844	0,7651	
	1,9967	1,9821	0,7312	
	m_1 [g]	m_2 [g]	oděr [%]	statistické údaje
PAR + IBU	1,9944	1,9630	1,5744	$\bar{\phi} = 1,3945$ $s = 0,1305$
	1,9995	1,9727	1,3403	
	2,0017	1,9763	1,2689	
	m_1 [g]	2 tablety se rozpadly – nelze hodnotit		
PAR + PC	1,9963			
	1,9942			
	1,9946			

6.2.4 Pórovitost tablet

Tab. č. 16 Pórovitost tablet, zdánlivá a pravá hustota

Tabletovina	ρ_1 [g·cm ⁻³]	ρ_2 [g·cm ⁻³]	ϵ [%]
LUD PL	1,1743	1,5182	22,65
LUD + IBU	1,1222	1,2460	9,94
PRO PL	1,1880	1,4617	18,72
PRO + IBU	1,1244	1,2710	11,53
PAR PL	1,1131	1,4289	22,10
PAR + IBU	1,0744	1,2559	14,45

6.2.5 Doba smáčení a absorpce vody

Tab. č. 17 Doba smáčení a absorpce vody – Ludiflash®

	t [s]	statistické údaje	m _a [g]	m _b [g]	R [%]	statistické údaje
LUD + PL	21	∅ = 22,33 s = 0,94	0,1959	0,3206	38,9	∅ = 38,8 s = 1,6
	23		0,1942	0,3276	40,7	
	23		0,1966	0,3111	36,8	
	t [s]	statistické údaje	m _a [g]	m _b [g]	R [%]	statistické údaje
LUD + IBU	49	∅ = 46,33 s = 2,49	0,1982	0,2654	25,3	∅ = 27,5 s = 1,8
	47		0,1958	0,2706	27,6	
	43		0,1993	0,2833	29,7	
	t [s]	statistické údaje	m _a [g]	m _b [g]	R [%]	statistické údaje
LUD + PC	19	∅ = 20,33 s = 0,94	0,1982	0,2828	29,9	∅ = 30,0 s = 0,1
	21		0,1993	0,2849	30,0	
	21		0,1990	0,2846	30,1	

Tab. č. 18 Doba smáčení a absorpce vody – Prosolv® ODT G2

	t [s]	statistické údaje	m _a [g]	m _b [g]	R [%]	statistické údaje
PRO + PL	34	∅ = 36,00 s = 1,63	0,1990	0,4374	54,5	∅ = 54,9 s = 1,4
	38		0,2000	0,4623	56,7	
	36		0,2004	0,4300	53,4	
	t [s]	statistické údaje	m _a [g]	m _b [g]	R [%]	statistické údaje
PRO + IBU	242	∅ = 236,33 s = 4,19	0,1995	0,3239	38,4	∅ = 37,4 s = 3,6
	235		0,1996	0,3399	41,3	
	232		0,1997	0,2963	32,6	
	t [s]	statistické údaje	m _a [g]	m _b [g]	R [%]	statistické údaje
PRO + PC	24	∅ = 26,00 s = 2,16	0,1999	0,3351	40,3	∅ = 40,7 s = 0,9
	29		0,2001	0,3440	41,8	
	25		0,2002	0,3326	39,8	

Tab. č. 19 Doba smáčení a absorpce vody – Pardeck® ODT

PAR + PL	t [s]	statistické údaje	m _a [g]	m _b [g]	R [%]	statistické údaje
	57	∅ = 53,00 s = 2,94	0,1994	0,3889	48,7	∅ = 48,9 s = 0,9
	50		0,1992	0,3825	47,9	
	52		0,1991	0,3997	50,2	
PAR + IBU	t [s]	statistické údaje	m _a [g]	m _b [g]	R [%]	statistické údaje
	98	∅ = 97,67 s = 0,47	0,1993	0,4149	52,0	∅ = 51,0 s = 0,9
	97		0,1994	0,4090	51,2	
	98		0,1999	0,3980	49,8	
PAR + PC	t [s]	statistické údaje	m _a [g]	m _b [g]	R [%]	statistické údaje
	15	∅ = 17,00 s = 1,63	0,1991	0,3506	43,2	∅ = 43,1 s = 0,3
	17		0,1998	0,3492	42,8	
	19		0,2004	0,3541	43,4	

6.2.6 Rozpad tablet

Tab. č. 20 Doba rozpadu tablet s obsahem SSP Ludiflash®

PL		IBU		PC	
DR [s]	statistické údaje	DR [s]	statistické údaje	DR [s]	statistické údaje
13	∅ = 13,17 s = 2,79	162	∅ = 120,50 s = 39,58	26	∅ = 24,33 s = 3,35
13		182		26	
19		103		22	
10		73		26	
12		119		18	
12		84		28	

Tab. č. 21 Doba rozpadu tablet s obsahem SSP Prosolv® ODT G2

PL		IBU		PC	
DR [s]	statistické údaje	DR [s]	statistické údaje	DR [s]	statistické údaje
43	$\bar{\varnothing} = 40,67$ $s = 2,13$	414	$\bar{\varnothing} = 325,00$ $s = 41,48$	22	$\bar{\varnothing} = 18,00$ $s = 3,46$
41		332		14	
39		302		22	
37		300		20	
41		306		16	
43		296		14	

Tab. č. 22 Doba rozpadu tablet s obsahem SSP Pardeck® ODT

PL		IBU		PC	
DR [s]	statistické údaje	DR [s]	statistické údaje	DR [s]	statistické údaje
24	$\bar{\varnothing} = 22,67$ $s = 1,49$	37	$\bar{\varnothing} = 35,17$ $s = 1,95$	9	$\bar{\varnothing} = 8,33$ $s = 1,25$
22		37		9	
24		37		8	
24		32		8	
22		34		6	
20		34		10	

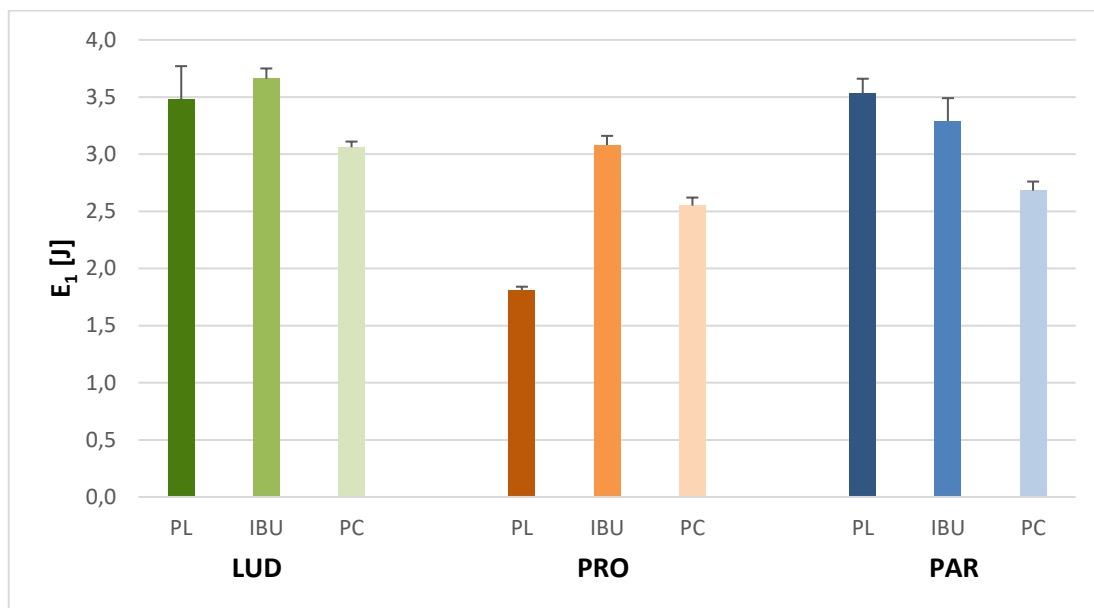
6.2.7 Velikosti částic léčiv

Tab. č. 23 Velikost částic léčiv naměřená laserovou difrakcí

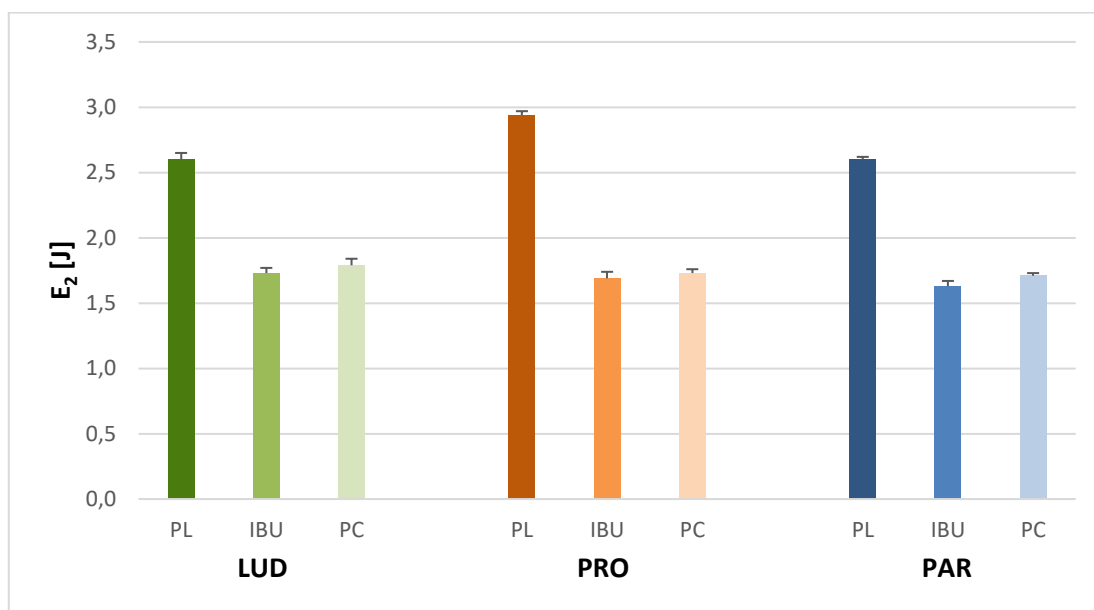
Léčivo	d_{v10} [μm]	d_{v50} [μm]	d_{v90} [μm]
IBU	14,1	60,2	298
PC	6,26	39,3	174

6.3 Grafy

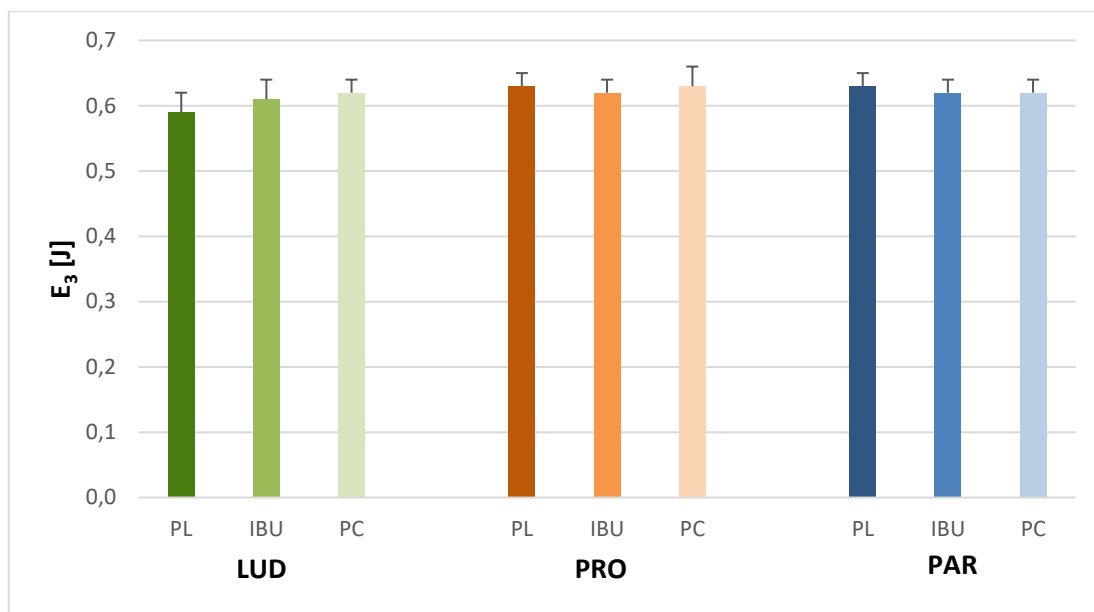
Graf č. 1 Hodnoty energie E_1



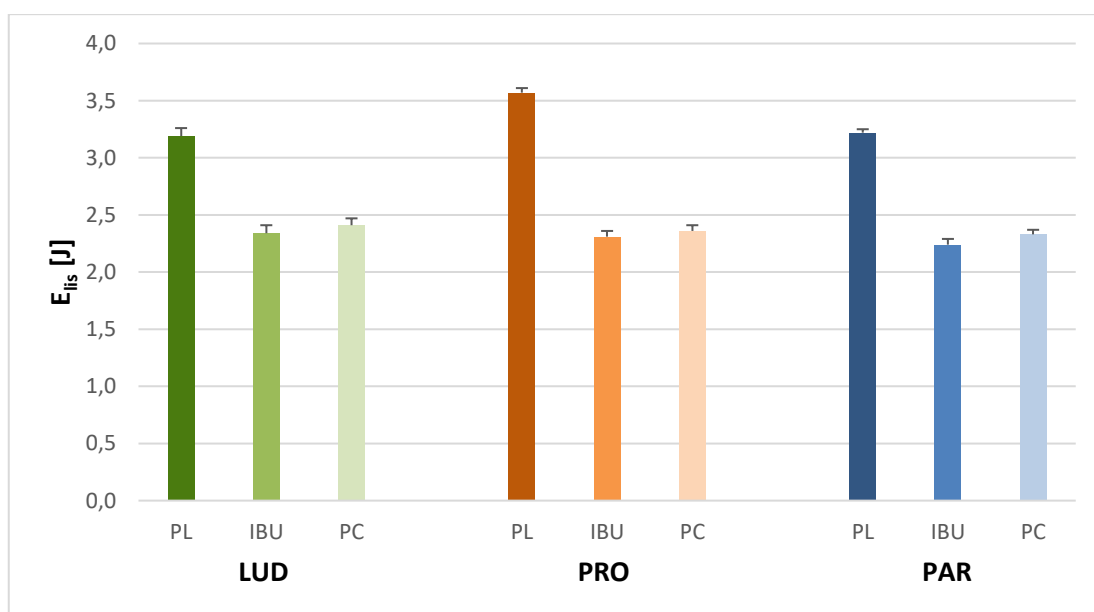
Graf č. 2 Hodnoty energie E_2



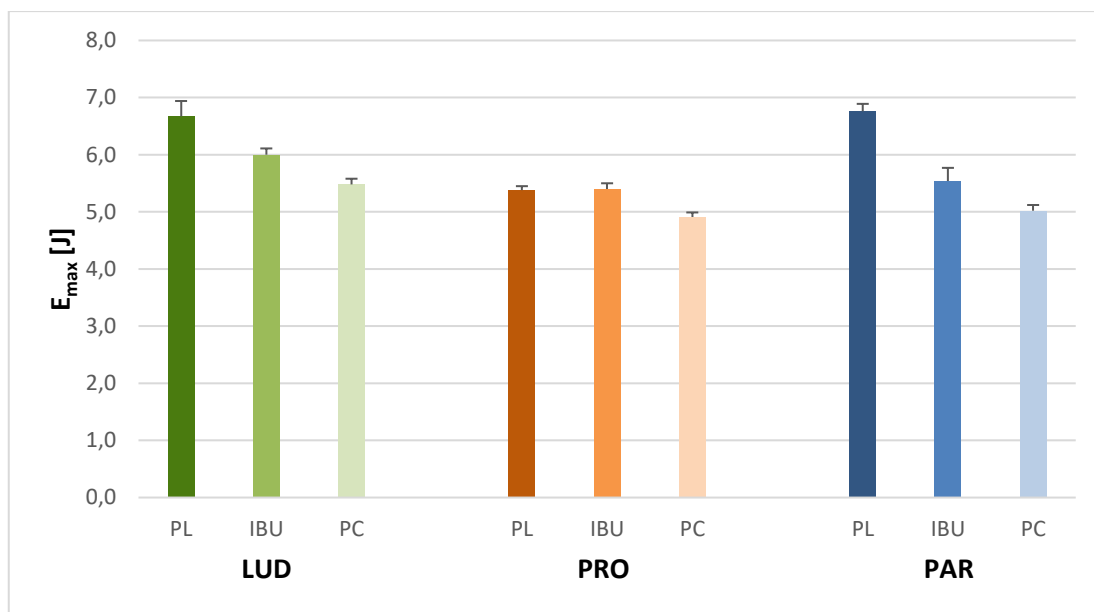
Graf č. 3 Hodnoty energie E_3



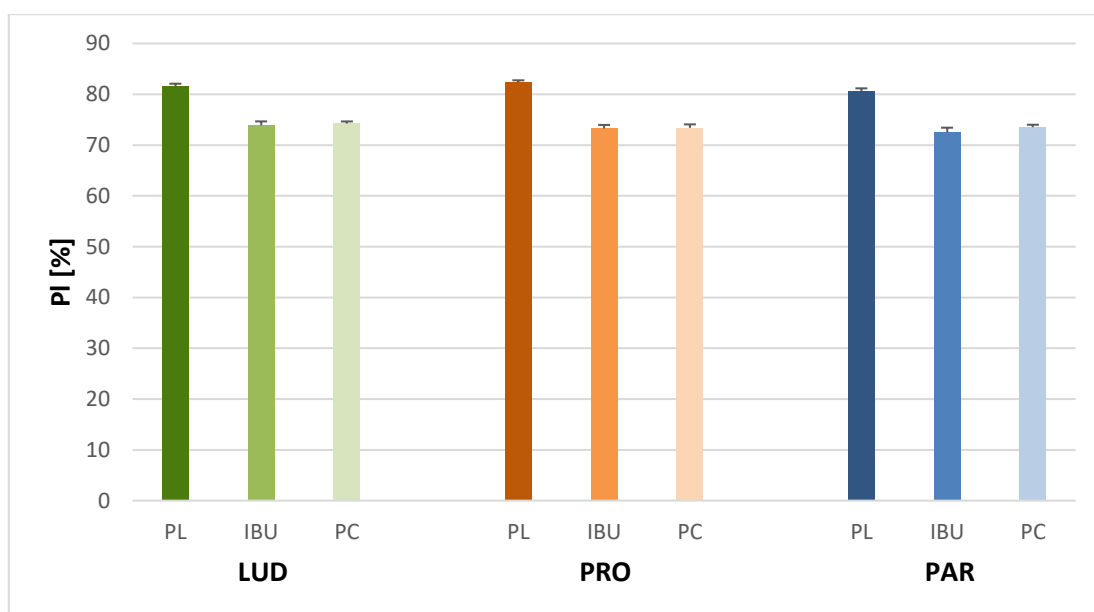
Graf č. 4 Hodnoty energie E_{lis}



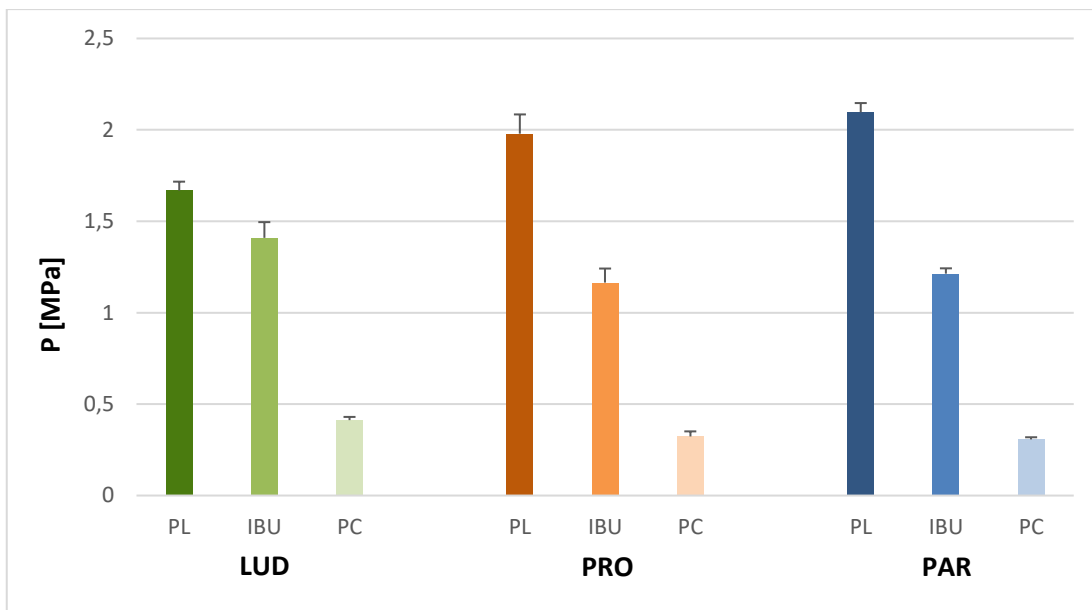
Graf č. 5 Hodnoty energie E_{max}



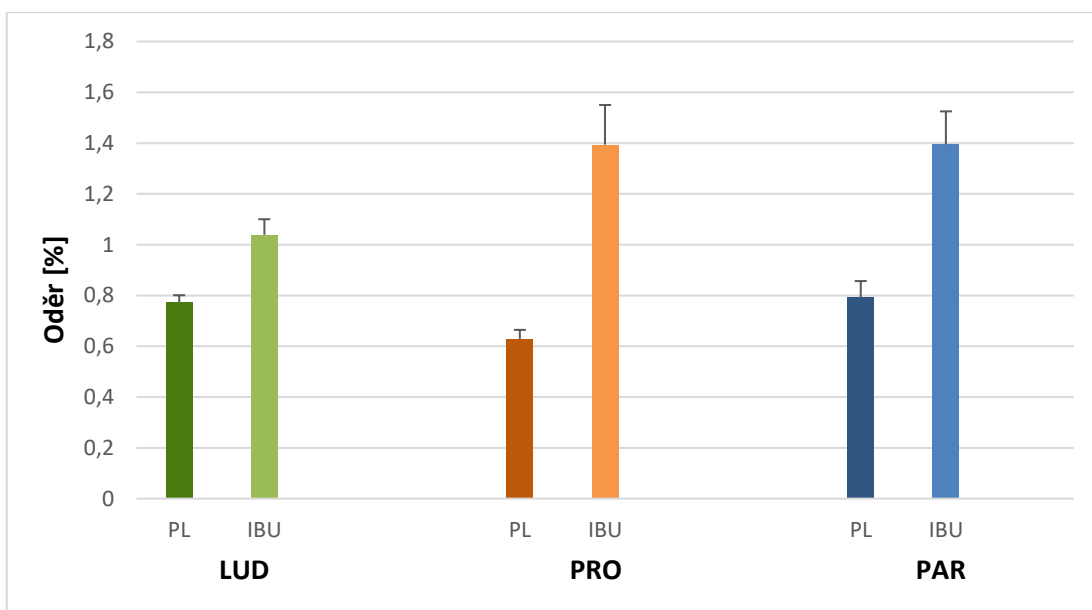
Graf č. 6 Hodnoty plasticity



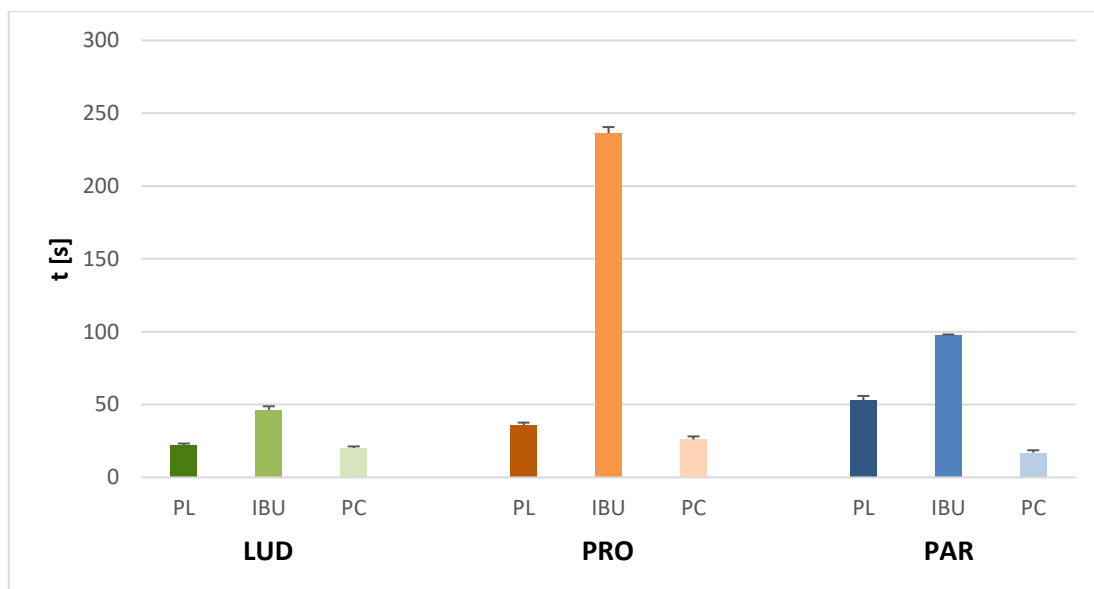
Graf č. 7 Pevnost tablet v tahu



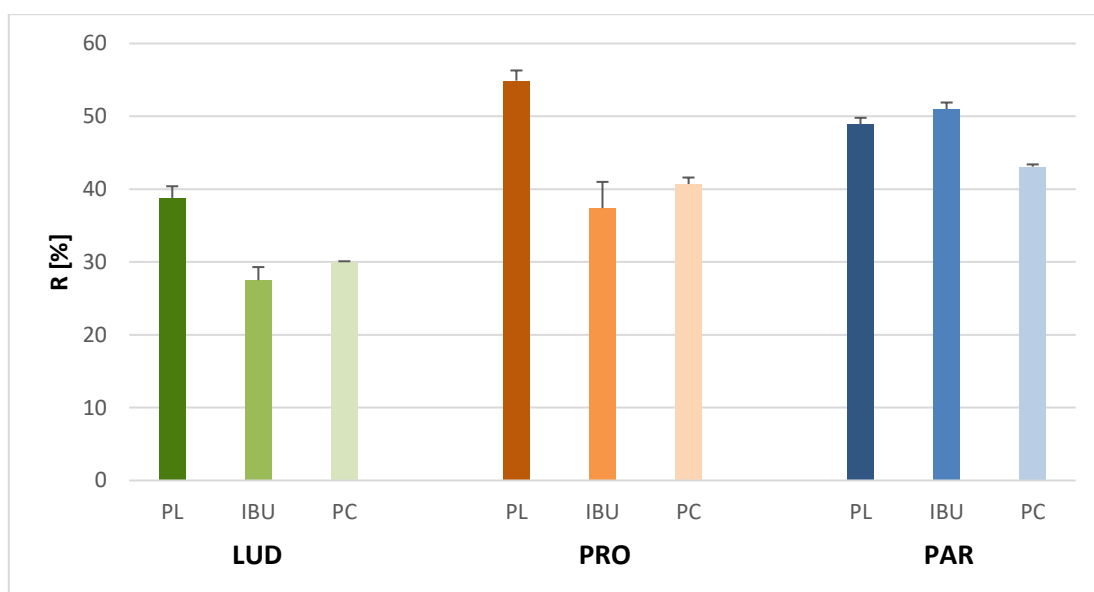
Graf č. 8 Oděr tablet



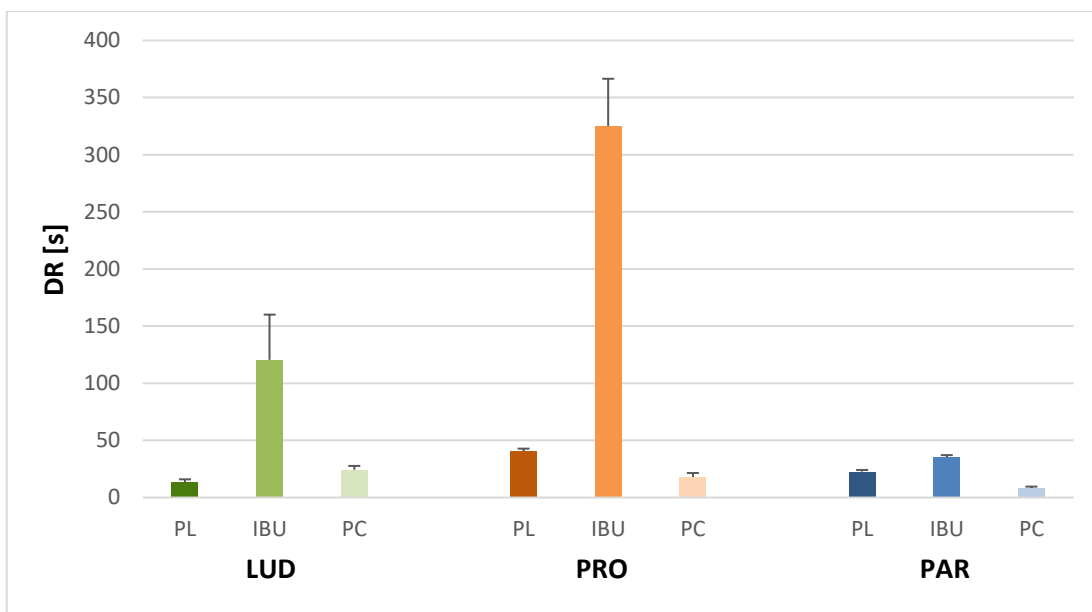
Graf č. 9 Doba smáčení



Graf č. 10 Absorpce vody



Graf č. 11 Doba rozpadu tablet



7 Diskuse

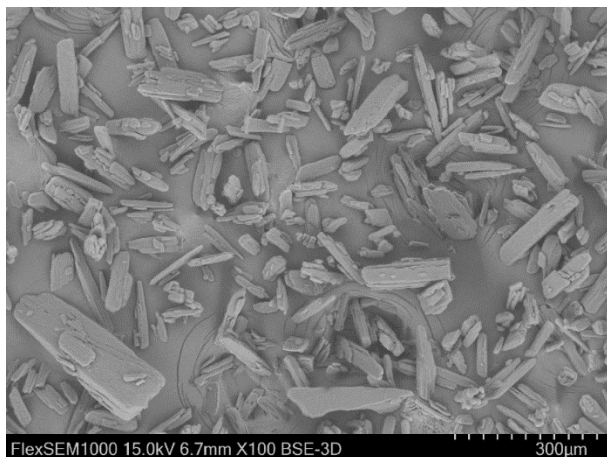
Cílem této práce bylo hodnocení vlivu tří směsných suchých pojiv na lisovatelnost tabletovin a vlastnosti perorálních tablet dispergovatelných v ústech s léčivými ibuprofenem a paracetamolem. Použitá směsná suchá pojiva byla Ludiflash[®], Prosolv[®] ODT G2 a Pardeck[®] ODT. Součástí tabletovin bylo také mazadlo stearan hořečnatý a sladidlo sukralóza. Jejich koncentrace v tabletovině byla 1 %. Koncentrace léčiv v tabletovině byla 50 %, tedy dávka v jedné tabletě byla 100 mg, což je terapeutická dávka pro děti. Celkem bylo připraveno 9 tabletovin, z nichž 3 byly bez léčiva. Tablety byly připravovány metodou přímého lisování lisovací silou 5 kN. Tato lisovací síla byla zvolena tak, aby pevnost tablet v tahu bez léčiva byla nad horním limitem optimální pevnosti tablet v tahu (1,12 MPa)³⁹, neboť byl předpokládán pokles pevnosti vlivem přidaného léčiva. Hodnocenými parametry byly energetický profil lisovacího procesu, oděr, pevnost tablet v tahu, pórovitost, absorpce vody, doba smáčení a doba rozpadu tablet.

7.1 Charakterizace léčiv

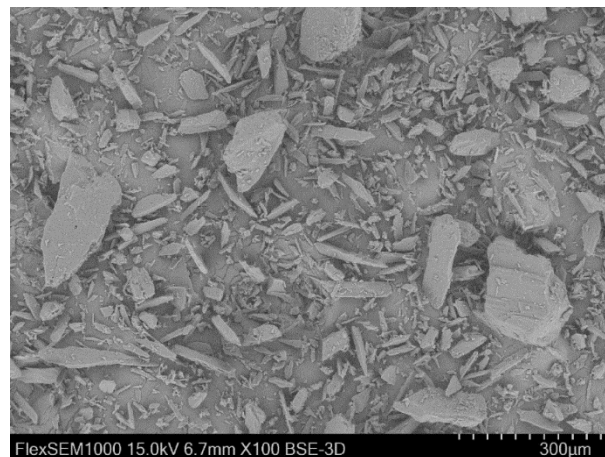
V této práci byla použita analgetika ibuprofen a paracetamol. Jedná se o léčiva, která jsou řazena do různých BCS tříd. Paracetamol patří do BCS třídy I, jeho rozpustnost ve vodě je vysoká, stejně jako permeabilita. Ibuprofen je naopak zařazen do třídy II. Jde tedy o léčivo, jehož rozpustnost je nízká, ale permeabilita opět vysoká.⁴⁰

Pomocí laserové difrakce byla měřena distribuce velikosti částic. Hodnoty jsou uvedeny v tab. č. 23. Paracetamol vykazuje oproti ibuprofenu menší částice.

Dále byla na Přírodovědecké fakultě Univerzity Hradec Králové hodnocena léčiva skenovací elektronovou mikroskopií. Tvar částic ibuprofenu a paracetamolu je různý a je zobrazen na obr. č. 5 a 6. Ibuprofen je tvořen částicemi převážně destičkového tvaru. Částice paracetamolu mají převážně tvar jehličkovitý, ale v menší míře jsou zastoupeny i částice nepravidelného nebo destičkového tvaru.



Obr. č. 5 Částice ibuprofenu, zvětšení 100x



Obr. č. 6 Částice paracetamolu, zvětšení 100x

7.2 Hodnocení energetického profilu lisovacího procesu

Hodnoty jednotlivých energií a plasticity jsou uvedeny v tab. č. 2 a 3 a znázorněny v grafech č. 1–6.

Hodnoty energie předlisování zobrazuje graf č. 1. Nižší hodnoty energie předlisování E_1 byly naměřeny u tablet obsahujících Prosolv[®] ODT G2. Důvodem je obsah mikrokrytalické celulózy, která působí jako mazadlo a snižuje tak tření částic o sebe i o matrici, dále zde může být i pozitivní vliv koloidního oxidu křemičitého.³³ Vliv léčiv se u jednotlivých formulací lišil. U tablet obsahujících Ludiflash[®] nedošlo vlivem ibuprofenu k statisticky významné změně, vlivem paracetamolu došlo ke snížení E_1 . U tabletovin obsahujících Prosolv[®] ODT G2 obě léčiva energii zvyšují, ibuprofen o něco více. Toto je dáno snížením obsahu mikrokrytalické celulózy na úkor léčiva. U tabletovin obsahujících Parateck[®] ODT obě léčiva hodnotu energie naopak snižují, více paracetamol.

Nejvyšší hodnota energie plastické deformace E_2 z tabletovin bez léčiva byla naměřena u Prosolvu[®] ODT G2. To souvisí opět se složením tohoto směsného suchého pojiva. Důvodem je obsah mikrokrytalické celulózy, která je vysoce plastická.³³ Léčiva tuto energii snižovala, přičemž rozdíly v hodnotách nebyly výrazné (graf č. 2). V hodnotách energií elastické deformace E_3 nebyl statisticky významný rozdíl, z čehož plyne, že ani léčiva je neovlivnila (graf č. 3).

Energie lisování E_{lis} je součtem energií E_2 a E_3 . Její hodnoty tedy vychází především z E_2 , u které jsou rozdíly mezi jednotlivými formulacemi významnější a průběh závislosti je tedy shodný (graf č. 4). Nižší hodnoty vykazovaly tabletoviny s léčivem. Celková energie lisovacího procesu E_{max} , uvedená na grafu č. 5, je součtem energií E_1 , E_2 a E_3 , čemuž odpovídají zjištěné hodnoty. U tabletovin obsahujících Ludiflash[®] nebo Parateck[®] ODT v kombinaci s léčivem došlo k poklesu hodnot oproti tabletovinám bez léčiva. Pokles ovšem nebyl tak významný jako je tomu u E_2 či E_{lis} . Výjimkou jsou tablety s Prosolv[®] ODT G2 u kterých není statisticky významný rozdíl mezi tabletovinou bez léčiva a tabletovinou s ibuprofenem. Paracetamol sice způsobil pokles této energie jako u předchozích směsných suchých pojiv, ale ne tak výrazný. Hodnoty plasticity uvádí graf č. 6. Plasticita je dána poměrem energie E_2 a součtu energií E_2 a E_3 . Zjištěné hodnoty jsou dány tedy především E_2 , neboť mezi hodnotami energie elastické deformace nebyly statisticky významné rozdíly. Plasticita je lehce nižší v případě tabletovin s látkou Parateck[®] ODT, který obsahuje granulovaný mannitol. Obě léčiva hodnotu plasticity snižují v případě všech kombinací, ale v rámci typu léčiva není mezi hodnotami statisticky významný rozdíl.

7.3 Hodnocení pevnosti tablet v tahu a oděru tablet

Naměřené hodnoty pevnosti v tahu jsou uvedeny v tab. č. 4–12 a znázorněny v grafu č. 7.

Tablety bez léčiv vykazovaly vyšší pevnost. Nejvyšší hodnoty pevnosti byly naměřeny u tablet obsahujících Parateck[®] ODT. Toto zjištění zcela nekoreluje s hodnotami energie plastické deformace, které jsou nejvyšší v případě Prosolvu[®] ODT G2 s obsahem mikrokrytalické celulózy, takže by byla očekávána nejvyšší pevnost v tomto případě, stejně jako tomu bylo v práci Tranové a kol.,³³ kde byly ovšem připravovány menší tablety bez obsahu sukralózy. Parateck[®] ODT má velký povrch částic, který zajišťuje lepší lisovatelnost a tím vyšší pevnost.³⁴ Po přidání léčiva došlo ke snížení pevnosti, přičemž výrazné snížení způsobil především paracetamol, kdy hodnoty pevnosti tablet s tímto léčivem byly pod doporučenou nejnižší hodnotu pevnosti 0,56 MPa.³⁹ Špatnou lisovatelnost paracetamolu vysvětluje jeho krystalická

struktura, neboť se jedná o jednoklonnou krystalickou soustavu. Díky tomu je paracetamol většinou tabletován přes krok vlhké granulace.^{41,42,43}

Pevnost tablet s ibuprofenem se pohybovala nad horní hranicí optimální pevnosti 1,12 MPa³⁹ a nejméně ji ibuprofen ovlivnil v případě směsného suchého pojiva Ludiflash[®].

Hodnoty oděru jsou uvedeny v tab. č. 13–15 a znázorněny v grafu č. 8.

Hodnoty oděru korelovaly s hodnotami pevnosti tablet. Dle lékopisu by neměl být oděr vyšší než 1 % a také by se žádná z tablet neměla rozlomit či jinak poškodit.

U všech třech typů tabletovin se směsnými suchými pojivy bez léčiv hodnoty oděru nepřesahovaly 1 %, nejnižší byly v případě Prosolvu[®] ODT G2. Vyhovovaly tedy lékopisným požadavkům a jednalo se o tablety dostatečně mechanicky odolné.

Po přidání léčiv ovšem došlo k navýšení oděru, a to především u tablet s obsahem paracetamolu, které měly také pevnost pod dolním limitem optimální pevnosti 0,56 MPa.³⁹ U tablet s paracetamolem se všemi třemi směsnými suchými pojivy došlo během zkoušky k rozlomení několika tablet. V kombinaci se směsným suchým pojivem Ludiflash[®] se během zkoušky rozlomila 1 tableta, v kombinaci s Prosolv[®] ODT G2 se jednalo o 4 tablety a s Pardeck[®] ODT to byly 2 tablety. Toto tedy znamenalo, že se vzorky nevážíly a byly nevyhovující. Jedinou vyhovující hodnotu oděru vykazovala kombinace Ludiflash[®] + ibuprofen, kde byla hodnota oděru 1 %, což je lékopisný limit.

7.4 Hodnocení pórovitosti

Hodnoty pórovitosti tablet jsou uvedeny v tab. č. 16. Na základě skenovací elektronové mikroskopie byla vybrána pro lisování tablet lisovací síla 32 kN.

Tablety bez léčiva obsahující směsná suchá pojiva Ludiflash[®] a Pardeck[®] ODT vykazovaly vyšší hodnoty pórovitosti. Důvodem větší pórovitosti je zřejmě větší velikost částic. S léčivem paracetamol nebylo možné vytvořit výlisek bez pórů díky jeho špatné lisovatelnosti, takže se pórovitost hodnotila jen u tablet s ibuprofenem. Po přidání léčiva došlo ke snížení pórovitosti u všech typů směsných suchých pojiv. Ibuprofen způsobil výrazné snížení pórovitosti u tablet s obsahem Ludiflash[®].

7.5 Hodnocení doby smáčení a absorpce vody

Naměřené hodnoty těchto parametrů jsou uvedeny v tab. č. 17–19 a jsou znázorněny v grafech č. 9 a 10.

U tablet bez léčiva byla nejdelší doba smáčení naměřena u směsného suchého pojiva Parateck® ODT. Důvodem je obsah sodné soli kroskarmelózy jako superrozvolňovadla, která má nižší efektivitu než krosprovidon. Krosprovidon na rozdíl od sodné soli kroskarmelózy má obecně vyšší účinnost, voda má tak lepší přístup do všech pórů tablety.⁴⁴ Toto zjištění odpovídá výsledkům práce Stoltenberga a Breitreutze,⁴⁵ kteří se zabývali vlastnostmi těchto směsných suchých pojiv.

Léčiva měla na dobu smáčení významný vliv. Lehce rozpustný paracetamol zkrátil dobu smáčení tablet, a to i díky tomu, že tablety byly při dané lisovací síle pravděpodobně více pórovité a mechanicky málo odolné a nevyhovovaly z hlediska pevnosti ani oděru. Oproti tomu ibuprofen díky své špatné rozpustnosti ve vodě a snížené porositě tablet tuto dobu prodloužil, a to především v kombinaci s Prosolv® ODT G2. U těchto tablet dosahovala průměrná doba smáčení téměř 4 minut.

Absorpce vody závisí na struktuře tablet a dále na rozpustnosti. Nejvyšší absorpce vody byla zjištěna u tablet bez léčiva obsahujících Prosolv® ODT G2. Důvodem je obsah hygroskopické mikrokrystalické celulózy, která vytváří kapilární síť a nižší obsah nehygroskopického mannitolu. Vlivem léčiva došlo ke snížení absorpce vody, a to především vlivem ve vodě nerozpustného ibuprofenu. U tablet obsahující Parateck® ODT jsou rozdíly mezi jednotlivými formulacemi méně významné. Důvodem může být opět přítomnost kroskarmelózy.

7.6 Hodnocení doby rozpadu

Naměřené hodnoty jsou uvedeny v tab. č. 20–22 a znázorněny v grafu č. 11. Doba rozpadu ODT by dle Evropského lékopisu měla být maximálně 3 minuty.⁴⁶ Bohužel ne všechny hodnocené formulace tuto podmínku splnily.

Kratší doby rozpadu byly naměřeny u tablet s paracetamolem, což odpovídá málo pevným tabletám. U tablet s hydrofobním ibuprofenem byl předpokládán delší čas rozpadu v souvislosti s delší dobou smáčení. Tento předpoklad měření potvrdilo.

Řešením delší doby rozpadu by mohlo být přidání dalšího superrozvolňovadla⁴⁷ či použití koprocesovaného superrozvolňovadla.⁴⁸

K významnému prodloužení doby rozpadu došlo především v případě kombinace ibuprofenu s Prosolvem[®] ODT G2, kde byla také zaznamenána nejdelší doba smáčení tablet. Rozpad těchto tablet trval v průměru více než 5 minut. I u tablet obsahujících Ludiflash[®] a ibuprofen došlo k výraznějšímu prodloužení doby rozpadu, která byla cca 2 min, takže tyto tablety vyhověly lékopisnému limitu. Problémem může být interakce mezi ibuprofenem a krospondonem, který obsahuje Ludiflash[®] i Prosolv[®] ODT G2. Vznik této interakce je zapříčiněn přítomností stearanu hořečnatého. Jeho vliv byl studován například v práci autorů Chowan a Chi,⁴⁹ která se zabývala dvěma typy mazadel, a to steanem hořečnatým a stearyl fumarátem sodným. Vznik interakce a tím způsobená delší doba rozpadu byla zjištěna pouze v kombinaci se steanem hořečnatým. Toto potvrzuje i práce Schiermeiera a Schmidta,⁵⁰ ve které byl použit ibuprofen v kombinaci s krospondonem ovšem bez použití mazadla. Stearan hořečnatý způsobuje laminaci a adhezi k aglomerátům krospondonu. Dochází tak ke snížení rozpustnosti léčiva a prodloužení doby rozpadu.

U tablet obsahujících Pardeck[®] ODT byly doby rozpadu naopak velmi nízké, a to v rozmezí 8,33–35,17 sekund. Důvodem je specifická struktura částic zajišťující rychlejší rozpad tablet a přítomnost superrozvolňovadla sodné soli kroskarmelózy, která neinteraguje se steanem hořečnatým v přítomnosti ibuprofenu.

8 Závěr

Výsledky práce lze shrnout do následujících závěrů:

1. Nejnižší hodnoty energie předlisování vykazují tabletoviny s Prosolvem[®] ODT G2, přičemž léčiva tuto energii na rozdíl od ostatních směsných suchých poživ zvyšují. Hodnoty energie lisování, jejichž rozdíly jsou dány především rozdíly v hodnotách energie plastické deformace jsou naopak nejvyšší v případě tabletoviny s Prosolvem[®] ODT G2 a léčiva je snižují.
2. Placebo tablety obsahující Pardeck[®] ODT vykazují nejvyšší pevnost tablet v tahu. Přídavek obou léčiv ke všem směsným suchým poživům způsobuje pokles pevnosti, v případě paracetamolu je tento pokles markantní. Hodnoty se dostávají pod limit optimální pevnosti 0,56 MPa. Použitá lisovací síla 5 kN je pro toto léčivo nízká. S pevností korelují hodnoty oděru, které jsou pro všechny placebo tabletoviny pod 1 %, tedy vyhovující. Přídavek léčiv hodnoty oděru zvyšuje, v případě paracetamolu jsou neměřitelné.
3. Nižší pórovitost vykazují tablety bez léčiva obsahující Prosolv[®] ODT G2. Ibuprofen vede ke snížení pórovitosti, výrazně v případě látky Ludiflash[®].
4. Doba smáčení je ovlivněna typem superrozvolňovačla a rozpustností léčiva. Sodná sůl kroskarmelózy v Pardecku[®] ODT způsobuje delší dobu smáčení. Nerozpustný ibuprofen dobu smáčení prodlužuje, stejně jako dobu rozpadu, výrazněji u tablet obsahujících Ludiflash[®] a Prosolv[®] ODT G2. Problémem je kombinace ibuprofenu a krosopovidonu v přítomnosti stearanu hořečnatého. Paracetamol naopak dobu rozpadu snižuje, díky vyšší rozpustnosti, ale také nízké pevnosti výlisků.
5. S ohledem na všechny testované vlastnosti se nejlepší volbou pro výrobu ODT jeví kombinace Ludiflash[®] + ibuprofen. Tyto tablety mají vyhovující pevnost i oděr, vysokou pórovitost, krátkou dobu smáčení a vyhovující dobu rozpadu.

9 Literatura

¹ **NAGAR, P., SINGH, K., CHAUHAN, I., ET AL.** Orally disintegrating tablets: formulation, preparation techniques and evaluation. *JAPS*, 2011, 1(4), 35–45. ISSN 2231-3354.

² **AGIBA, A. M., ELDIN, A. B.** Insights into formulation technologies and novel strategies for the design of orally disintegrating dosage forms: a comprehensive industrial review. *Int J Pharm Pharm Sci*, 2019, 11(9), 8–20, ISSN 0975-1491.

³ **BHOWMIK, D., ET AL.** Fast dissolving tablet: An overview. *JCHPS*, 2009, 1(1), 163–177. ISSN 0975-7384.

⁴ **COMOGLU, T., & DILEK OZYILMAZ, E.** Orally disintegrating tablets and orally disintegrating mini tablets – novel dosage forms for pediatric use. *Pharm. Dev. Technol*, 2019, 24(7), 902–914. ISSN 1097-9867.

⁵ **AKDAG, Y., GULSUN, T., IZAT, N., CETIN, M., ONER, L., & SAHIN, S.** Evaluation of preparation methods for orally disintegrating tablets. *Med-Science*, 2020, 9(1), 259–263. ISSN 2147-0634.

⁶ **GHOURICHAY, M. P., KIAIE, S. H., NOKHODCHI, A., & JAVADZADEH, Y.** Formulation and Quality Control of Orally Disintegrating Tablets (ODTs): Recent Advances and Perspectives. *BioMed Res. Int.*, 2021, 1–12. ISSN 2314-6141.

⁷ **BADGUJAR, B., MUNDADA, A.** The technologies used for developing orally disintegrating tablets: a review. *Acta Pharm.* 2011, 61, 117–39. ISSN 1846-9558.

⁸ **HIRANI, J. J., ET AL.** Orally Disintegrating Tablets: A Review. *TJPR*, 2009, 8(2), 161–172. ISSN 1596-5996.

⁹ **BOWLES, B. J., DZIEMIDOWICZ, K., LOPEZ, F. L., ORLU, M., TULEU, C., EDWARDS, A. J., & ERNEST, T. B.** Co-Processed Excipients for Dispersible Tablets-Part 1: Manufacturability. *AAPS PharmSciTech*, 2018 19(6), 2598–2609. ISSN 1530-9932.

¹⁰ **MASIH, A., KUMAR, A., SINGH, S., & TIWARI, A.K.** Fast dissolving tablets: a review. *JCPR*, 2017, 9(2), 8–18. ISSN 0975-7066.

¹¹ **GAJDZIOK, J., RABIŠKOVÁ, M.** Orálně dispergovatelné lékové formy a technologie jejich výroby. *Čes Slov Farm*, 2010, 59(6), 251–255. ISSN 1210-7816.

¹² **MISHRA, DN, BINDAL, M, SINGH, SK, ET AL.** Spray dried excipient base: a novel technique for the formulation of orally disintegrating tablets. *Chem. Pharm. Bull.*, 2006, 54, 99–102. ISSN 1347-5223.

-
- ¹³ AMELIAN, A., WASILEWSKA, K., WESOŁY, M., CIOSEK-SKIBIŃSKA, P., WINNICKA, K. Taste-masking assessment of orally disintegrating tablets and lyophilisates with cetirizine dihydrochloride microparticles. *SPJ*, 2017, 25(8), 1144–1150. ISSN: 1319-0164.
- ¹⁴ KAMBOJ, M., GOYAL, S., RAKHA, P., ARORA, G., DUREJA, H., & NAGPAL, M. Formulation and evaluation of metformin oro-dispersible tablets. *Acta Pol. Pharm.*, 2011, 68(5), 717–723. ISSN 0001-6837.
- ¹⁵ PABARI, R. M., RAMTOOLA, Z. Effect of a Disintegration Mechanism on Wetting, Water Absorption, and Disintegration Time of Orodispersible Tablets. *JYP*, 2012, 4(3), 157–163. ISSN: 0975-1483.
- ¹⁶ PUTTEWAR, T.Y., KSHIRSAGAR, M. D., CHANDEWAR, A. V., CHIKHALE, R. V. Formulation and evaluation of orodispersible tablet of taste masked doxylamine succinate using ion exchange resin. *J. King Saud Univ. Sci.*, 2010, 22, 229–240. ISSN 1018-3647.
- ¹⁷ SAHA, S., & SHAHIWALA, A. F. Multifunctional coprocessed excipients for improved tableting performance. *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2009, 6(2), 197–208. ISSN 1744-7593.
- ¹⁸ BOWLES, B. J., DZIEMIDOWICZ, K., LOPEZ, F. L., ORLU, M., TULEU, C., EDWARDS, A. J., & ERNEST, T. B. Co-Processed Excipients for Dispersible Tablets-Part 1: Manufacturability. *AAPS PharmSciTech*. 2018, 19(6), 2598–2609. ISSN 1530-9932.
- ¹⁹ GOHEL, M. C., & JOGANI, P. D. A review of co-processed directly compressible excipients. *J. Pharm. Pharm. Sci.*, 2005, 8(1), 76–93. ISSN: 1482-1826.
- ²⁰ NADAVADEKAR, P., & KOLIYOTE, S. Coprocessed Excipients for Orally Disintegrating Dosage Form. *IJPRR*, 2014, 3(4), 95–100. ISSN: 2278-6074.
- ²¹ MAIN, A., BHAIKAV, B. A., SAUDAGER, R. B. Co Processed Excipients for Tableting: Review Article. *RJPT*. 2017, 10(7), 2427–2432. ISSN 0974-360X.
- ²² AL-ZOUBI, N., GHARAIBEH, S., ALJABERI, A., NIKOLAKAKIS, I. Spray Drying for Direct Compression of Pharmaceuticals. *Processes*. 2021, 9(2), 267, 1–25. ISSN 2227-9717.
- ²³ ZIAEEA, A., ALBADARINA, A. B., PADRELAA, L., FEMMERB, T., O'REILLYA, E., WALKERA, G. Spray drying of pharmaceuticals and biopharmaceuticals: Critical parameters and experimental process optimization approaches. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2019, 127, 300–318. ISSN 1879-0720.

-
- ²⁴ **RAHEEM THAYYIL, A., JUTURU, T., NAYAK, S., & KAMATH, S.** Pharmaceutical Co-Crystallization: Regulatory Aspects, Design, Characterization, and Applications. *APB*, 2020, 10(2), 203–212. ISSN 2251-7308.
- ²⁵ **PATIL, H., TIWARI, R. V., & REPKA, M. A.** Hot-Melt Extrusion: from Theory to Application in Pharmaceutical Formulation. *AAPS PharmSciTech*. 2016, 17(1), 20–42. ISSN 1530-9932.
- ²⁶ **SHANMUGAM S.** Granulation techniques and technologies: recent progresses. *BioImpacts*. 2015, 5(1), 55–63. ISSN 2228-5652.
- ²⁷ **BILGILI, E., ROSEN, L. A., KO, J. S., CHEN, A., SMITH, E. J., FLISZAR, K., WONG, G.** Experimental Study of Fluidized Bed Co-Granulation of Two Active Pharmaceutical Ingredients: An Industrial Scale-Up Perspective. *PST*, 2011, 29(3), 285-309. ISSN 1548-0046.
- ²⁸ **DARAGHMEH, N., CHOWDHRY, B. Z., LEHARNE, S. A., AL OMARI, M. M., & BADWAN, A. A.** Co-processed chitin-mannitol as a new excipient for Oro-dispersible tablets. *Mar. Drugs*, 2015, 13(4), 1739–1764. ISSN 1660-3397.
- ²⁹ **BOLHUIS, G. K., REXWINKEL, E. G., & ZUURMAN, K.** Polyols as filler-binders for disintegrating tablets prepared by direct compaction. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2009, 35(6), 671–677. ISSN 1520-5762.
- ³⁰ **SAHARAN, V. A.** Excipients for fast dissolving/disintegrating tablets. In: Current Advances in Drug Delivery Through Fast Dissolving/Disintegrating Dosage Forms. *BSP*, 2017, 175–212. eISBN 978-1-68108- 459-6.
- ³¹ **BISHT, L. K., JACOB, B., CHANDY, V.** Ludiflash—A Novel Excipient for Patient Friendly Dosage Form. *RRJoP*, 2017, 7(2), 5–7. ISSN 2230-9861.
- ³² **PROSOLV®ODT G2.** In: *JRS Pharma JRS Family* [online]. Rosenberg, Germany [citováno dne 22.03.2022]. Dostupné z: <https://www.jrspharma.com/pharmawAssets/docs/brochures/PROSOLV-ODT-G2.pdf>.
- ³³ **TRANOVÁ, T., MACHO, O., LOSKOT, J., MUŽÍKOVÁ, J.** Study of rheological and tableting properties of lubricated mixtures of co-processed dry binders for orally disintegrating tablets. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2022, 168, 1–10. ISSN 1879-0720.
- ³⁴ **Merck & Co.** *Technical information 100490 Parteck®ODT* [online]. 2009, 1-12. [citováno dne 22.03.2022]. Dostupné z: <http://www.phexcom.cn/uploadfiles/2011126103726995.pdf>
- ³⁵ **SVACINOVÁ, P., ŘEHULA, M., ONDREJČEK, P., RABIŠKOVÁ, M.** Porovnání dvou metod charakterizujících proces lisování tablet. *Chem. Listy*. 2014; 108, 624–629. ISSN 0009-2770.

-
- ³⁶ **STAMM, A., MATHIS, C.** Verpressbarkeit von festen Hilfsstoffen für Direkttablettierung. *Acta Pharm. Technol. Suppl.* 1976, 22, 7–16. ISBN 978-3-7692-0396-7.
- ³⁷ **FELL, J. T., NEWTON, J. M.** Determination of tablet strength by the diametral-compression test. *J. Pharm. Sci.* 1970, 59(5), 688–691. ISSN 0022-3549.
- ³⁸ **BI, Y., SUNADA, H., YONEZAWA, Y., DANJO, K., OTSUKA, A., & IIDA, K.** Preparation and evaluation of a compressed tablet rapidly disintegrating in the oral cavity. *Chem. Pharm. Bull.*, 1996, 44(11), 2121–2127. ISSN 1347-5223.
- ³⁹ **BELOUSOV, V. A.** К вопросу о выrobe оптимальных давлений прессования при таблетировании лекарственных порошков. *Chim. Farm. Zh.*, 1976, 10(3), 105–111.
- ⁴⁰ **CHARALABIDIS A, SFOUNI M, BERGSTRÖM C, MACHERAS P.** The Biopharmaceutics Classification System (BCS) and the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): Beyond guidelines. *Int. J. Pharm.*, 2019, 566, 264–281. ISSN 1873-3476.
- ⁴¹ **JIVRAJ, M., MARTINI, L.G., THOMSON, C.M.** An overview of the different excipients for the direct compression of tablets. *Pharm. Sci. Technol. Today*, 2000, 3, 58–63. ISSN 1879-0186.
- ⁴² **NICHOLS, G., FRAMPTON, C.S.** Physicochemical characterization of the orthorhombic polymorph of paracetamol crystallized from solution. *J. Pharm. Sci.*, 1998, 87, 684–693. ISSN 0022-3579.
- ⁴³ **MARTINELLO, T., KANEKO, T. M., VELASCO, M. V., TAQUEDA, M. E., CONSIGLIERI, V. O.** Optimization of poorly compactable drug tablets manufactured by direct compression using the mixture experimental design. *Int. J. Pharm.*, 2006, 322(1-2), 87–95. ISSN 1873-3476.
- ⁴⁴ **PRASAD, S.G., VRM, G., TAMILSELVAN, A., & SUBRAMANIAN, S.** Formulation and evaluation of fast dissolving tablet of tolvaptan. *JGTPS*, 2015, 6(1), 2403–2410. ISSN 2230-7346.
- ⁴⁵ **STOLTENBERG, I., BREITKREUTZ, J.** Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs) – A novel solid oral dosage form for paediatric use. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2011, 78(3), 462–469. ISSN 1873-3441.
- ⁴⁶ **KOLEKTIV AUTORŮ.** *European pharmacopoeia*. 10 th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2019. ISBN 978-92-871-8912-7.
- ⁴⁷ **PURKAYASTHA, H. D., NATH, B.** Formulation and evaluation of oral fast disintegrating tablet of ibuprofen using two super disintegrants. *Int. J. Curr. Pharm. Res.*, 2017, 9(4), 92–95. ISSN 0975-7066.

⁴⁸ **GOHEL, M., PARIKH, R., BRAHMBHATT, B., & SHAH, A.** Improving the tablet characteristics and dissolution profile of ibuprofen by using a novel coprocessed superdisintegrant: a technical note. *AAPS PharmSciTech.* 2007, 8(1), 13. ISSN 1530-9932.

⁴⁹ **CHOWHAN, Z. T., CHI, L. H.** Drug-excipient interactions resulting from powder mixing. IV: Role of lubricants and their effect on in vitro dissolution. *J. Pharm. Sci.*, 1986, 75(6), 542–545. ISSN 1520-6017

⁵⁰ **SCHIERMEIER, S., SCHMIDT, P. C.** Fast dispersible ibuprofen tablets. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2002, 15(3), 295–305. ISSN 1879-0720.