

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 antihypertenzivy.**

**A study of the influence of co-processed dry binder type on the properties  
of orally disintegrating tablets with antihypertensives.**

HRADEC KRÁLOVÉ 2023

Lenka Martiníková

# Prohlášení

„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.“

V Hradci Králové dne 22. 4. 2023

Lenka Martiníková

## Poděkování

„Chtěla bych poděkovat vedoucí mé diplomové práce doc. PharmDr. Jitce Mužíkové, Ph.D za možnost spolupráce, za odborné vedení, připomínky a konzultace, které mi poskytovala při psaní mé diplomové práce. Dále bych ráda poděkovala Mgr. Thao Tranové za pomoc a rady při práci v laboratoři a následně při zpracovávání této práce. Také bych chtěla poděkovat firmě Zentiva Group, a.s. za poskytnuté účinné látky perindopril a ramipril. V neposlední řadě bych chtěla poděkovat Mgr. Janu Loskotovi Ph.D. z Přírodovědecké fakulty Univerzity Hradec Králové za poskytnutí snímků mikrostruktury léčiv a tablet.“

# Obsah

1	Abstrakt, abstract .....	6
2	Zadání práce .....	8
3	Vysvětlivky.....	9
4	Úvod .....	11
5	Teoretická část.....	12
5.1	Technologie přímého lisování.....	12
5.1.1.	Suchá pojiva .....	15
5.1.2.	Směsná suchá pojiva.....	15
5.2	Perorální tablety dispergovatelné v ústech.....	19
5.2.1.	Výhody, nevýhody a důležité parametry ODT.....	20
5.2.2.	Metody výroby .....	21
5.2.3.	Léčiva v perorálních tabletách dispergovatelných v ústech .....	25
6	Experimentální část .....	28
6.1	Použité materiály.....	28
6.2	Použité přístroje .....	29
6.3	Postup práce .....	31
6.3.1	Měření velikosti částic – laserová difrakce .....	31
6.3.2	Příprava tabletovin.....	32
6.3.3	Lisování tablet a energetické hodnocení lisovacího procesu .....	32
6.3.4	Měření destrukční síly a výpočet hodnoty pevnosti tablet v tahu .....	34
6.3.5	Oděr neobalených tablet .....	35
6.3.6	Zkouška doby rozpadu tablet.....	35
6.3.7	Stanovení doby smáčení a absorpce vody .....	35
6.3.8	Hodnocení pórovitosti tablet .....	36
6.3.9	Statistické vyhodnocení výsledků .....	37

7	Výsledky.....	38
7.1	Tabulky .....	38
7.1.1	Energetické hodnocení lisovacího procesu .....	38
7.1.2	Pevnost tablet v tahu.....	39
7.1.3	Oděr tablet .....	42
7.1.4	Doba rozpadu tablet.....	43
7.1.5	Doba smáčení a absorpce tablet .....	45
7.1.6	Pórovitost tablet.....	46
7.2	Grafy .....	48
8	Diskuze .....	53
8.1	Charakteristika léčiv.....	53
8.2	Hodnocení energetického profilu lisovacího procesu .....	54
8.3	Hodnocení pevnosti tablet v tahu a oděru tablet .....	56
8.4	Hodnocení doby rozpadu tablet .....	57
8.5	Hodnocení doby smáčení a absorpce vody .....	57
8.6	Hodnocení pórovitosti tablet .....	58
9	Závěr.....	59
10	Použitá literatura .....	60

# 1 Abstrakt, abstract

## Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

**Katedra:** Farmaceutická technologie

**Školitel:** doc. PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.

**Student:** Lenka Martiníková

**Název diplomové práce:** Studium vlivu typu směsného suchého pojiva na vlastnosti tablet dispergovatelných v ústech s antihypertenzivy.

Tato diplomová práce se zabývá studiem tabletovin a tablet dispergovatelných v ústech obsahujících směsná suchá pojiva Ludiflash<sup>®</sup>, Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 a Pardeck<sup>®</sup> ODT v kombinaci s antihypertenzivy ramipril a perindopril. Součástí tablet bylo také sladidlo sukralosa a mazadlo stearan hořečnatý v koncentraci 1 %. Tabletoviny byly lisovány lisovací silou 3 kN. Hodnocenými parametry byl energetický profil lisovacího procesu, pevnost tablet v tahu, oděr, doba rozpadu, doba smáčení, absorpce vody a pórovitost tablet.

Nejvyšší hodnoty celkové energie lisování vykazovala tabletovina obsahující Ludiflash<sup>®</sup> v kombinaci s léčivem perindopril a nejnižší Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 s léčivem ramipril. Nejvyšší pevnost tablet v tahu vykazovaly tablety z kombinace Pardeck<sup>®</sup> ODT s léčivem ramipril a Ludiflash<sup>®</sup> s léčivem perindopril. Naopak nejnižší hodnoty pevnosti měly tablety z Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 s oběma léčivy. Hodnoty oděru tablet ze všech formulací splnily lékopisný limit pod 1 %. Doba rozpadu tablet ze všech formulací byla také pod lékopisný limit pro ODT, tedy do 3 minut. Nejkratší dobu rozpadu vykazovaly tablety z kombinace Pardeck<sup>®</sup> ODT s léčivem ramipril, nejdelší dobu rozpadu kombinace Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 s léčivem perindopril. Doba rozpadu nekorelovala s dobou smáčení ani s hodnotami pórovitosti tablet. Jako nejvhodnější formulace pro ODT se jevíly z hlediska vlastností tablet kombinace směsných suchých pojiv Pardeck<sup>®</sup> ODT a Ludiflash<sup>®</sup> s léčivem ramipril.

## Abstract

### Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

<b>Department of:</b>	Pharmaceutical Technology
<b>Mentor:</b>	Assoc. Prof. PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.
<b>Student:</b>	Lenka Martiníková
<b>Title of Thesis:</b>	A study of the influence of co-processed dry binder type on the properties of orally disintegrating tablets with antihypertensives.

This thesis deals with the study of tableting materials and orally dispersible tablets containing coprocessed dry binders Ludiflash<sup>®</sup>, Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 and Parteck<sup>®</sup> ODT in combination with the antihypertensives ramipril and perindopril. The tablets also contained the sweetener sucralose and the lubricant magnesium stearate in a concentration of 1%. The tablets were compressed at a compression force of 3 kN. The evaluated parameters were the energy profile of the compression process, tablet tensile strength, friability, disintegration time, wetting time, water absorption and tablet porosity.

The highest values of the total compression energy showed tablets containing Ludiflash<sup>®</sup> in combination with perindopril and the lowest values had tablets containing Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 with ramipril. Tablets from the combination of Parteck<sup>®</sup> ODT with ramipril and Ludiflash<sup>®</sup> with perindopril showed the highest tensile strength of the tablets. Conversely, tablets from Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 with both drugs had the lowest strength values. Tablet friability values from all formulations met the pharmacopoeial limit below 1%. The disintegration time of tablets from all formulations was also below the pharmaceutical limit for ODT, i.e. within 3 minutes. The tablets from the combination of Parteck<sup>®</sup> ODT with ramipril showed the shortest disintegration time, the combination of Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 with perindopril showed the longest disintegration time. Disintegration time did not correlate with wetting time or tablet porosity values. The combination of coprocessed dry binders Parteck<sup>®</sup> ODT and Ludiflash<sup>®</sup> with the drug ramipril appeared to be the most suitable formulation for ODT in terms of tablet properties.

## 2 Zadání práce

Cílem práce bylo studium vlivu typu směsného suchého pojiva na lisovatelnost přímo lisovatelných tabletovin a vlastnosti tablet dispergovatelných v ústech s léčivými ramipril a perindopril. Testovaná směsná suchá pojiva byla Ludiflash<sup>®</sup>, Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 a Parteck<sup>®</sup> ODT. Tabletoviny dále obsahovaly sladidlo sukralosu 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 Vysvětlivky

API		aktivní farmaceutická látka
d	[mm]	průměr tablety
DR	[s]	doba rozpadu tablety
E <sub>1</sub>	[J]	energie předlisování
E <sub>2</sub>	[J]	energie plastické deformace
E <sub>3</sub>	[J]	energie elastické deformace
E <sub>lis</sub>	[J]	energie lisování
E <sub>max</sub>	[J]	celková energie lisování
F	[N]	destrukční síla
h	[mm]	výška tablety
H	[g/mm <sup>3</sup> ]	hustota tablety
LL		léčivá látka
LS	[kN]	lisovací síla
LUD		Ludiflash <sup>®</sup>
m <sub>1</sub>	[g]	hmotnost tablet před zkouškou na oděr
m <sub>2</sub>	[g]	hmotnost tablet po zkoušce na oděr
m <sub>a</sub>	[g]	hmotnost tablety před stanovením doby smáčení
m <sub>b</sub>	[g]	hmotnost tablety po stanovení doby smáčení
MgSt		stearan hořečnatý
ODT		perorální tablety dispergovatelné v ústech
P	[MPa]	pevnost tablet v tahu
PAR		Pardeck <sup>®</sup> ODT

PER		Perindopril erbumine
PI	[%]	plasticita
PL		placebo
PRO		Prosolv <sup>®</sup> ODT G2
R	[%]	absorpce vody
RAM		Ramipril
s		směrodatná odchylka
SEM		skenovací elektronová mikroskopie
SSP		směsné suché pojivo
Su		sukralosa
t	[s]	čas
Ø		průměrná hodnota

## 4 Úvod

Perorální způsob podání léčiv je nejrozšířenější aplikační cesta. Perorální pevné lékové formy jsou oblíbené díky snadnému podání, přesnému dávkování, vysoké stabilitě, nízké ceně výroby, a hlavně compliance pacienta. Nejběžnějšími pevnými lékovými formami jsou tablety a tobolky. Nevýhodou tablet je pro některé pacienty jejich polykání. Tento problém se týká především dětí, geriatrických pacientů a pacientů po chemoterapii. Řešením problému byl vývoj novější lékové formy, a to perorálních tablet dispergovatelných v ústech (ODT). Tyto tablety se po vložení do úst rychle rozpadají, většinou během několika sekund, a lze je spolknout pouze se slinami, bez potřeby zapíjení. Další výhodou ODT oproti běžným tabletám je možnost vysoké absorpce některých léčiv již v ústní dutině, jejich rychlejší biologická dostupnost a tím i nástup účinku s obejitím jaterního „first pass effectu“. <sup>1, 2, 3</sup>

Perorální tablety dispergovatelné v ústech se vyrábí různými technologiemi, z nichž nejčastější jsou lyofilizace a lisování <sup>1, 2, 3, 4</sup> V této práci byla využita pro přípravu ODT metoda přímého lisování, která je průmyslově ekonomicky výhodná a vysoce produktivní.

Pro přímé lisování jsou základními pomocnými látkami suchá pojiva, případně jejich vyšší vývojový stupeň připravený „co-processingem“ a to jsou směsná suchá pojiva, obsahující kombinace více pomocných látek. Směsná suchá pojiva pro výrobu ODT jsou multifunkční pomocné látky. Jako suché pojivo obsahují většinou mannitol, ale také nezbytné superrozvolňovadlo, které zajistí rychlý rozpad tablety. <sup>2, 5, 6</sup>

Příkladem směsných suchých pojiv pro výrobu ODT jsou Ludiflash<sup>®</sup>, Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 a Parteck<sup>®</sup> ODT. Studium tabletovin a tablet s těmito směsnými suchými pojivy v kombinaci s léčivy ramipril a perindopril, se stalo cílem této diplomové práce.

## 5 Teoretická část

### 5.1 Technologie přímého lisování

Přímé lisování je technologie výroby tablet, která je realizována bez předchozí granulace. Dochází při ní k přímé kompresi směsi účinné farmaceutické látky (API) a látek pomocných. Základní pomocné látky pro přímé lisování jsou suchá pojiva, kluzné látky, mazadla, dále jsou zde zastoupeny v případě potřeby látky modifikující uvolňování, případně barviva a aromatické přísady. Přímá komprese se využívá i při výrobě perorálních tablet dispergovatelných v ústech (ODT) v ústech z důvodů krátkého procesu výroby – vyžaduje menší počet kroků při výrobě a má nižší náklady. Při výrobě ODT se využívá konvenční tabletovací zařízení a běžně dostupné pomocné látky, z nichž důležitá jsou superrozvolňovadla. Tablety vyrobené přímým lisováním se vyznačují, na rozdíl od tablet připravených např. lyofilizací, dobrými mechanickými vlastnostmi, jsou pevné a odolné vůči oděru.<sup>7, 8, 9, 14</sup>

Lisování tabletoviny probíhá v následujících krocích<sup>7</sup>

1. Přeskupení – částice se pohybují v matrici a vyplňují prázdné meziprostory.
2. Zhutnění – částice se dostanou do fáze, kdy se nemohou přeskupit a začnou se pružně deformovat.
3. Deformace – následuje při překročení meze pružnosti a dochází k deformaci materiálu buď plasticky nebo fragmentací. Závisí na typu pomocných látek, velikosti částic, lisovacím tlaku a rychlosti zhutňování, který z mechanismů nastane. Plastická deformace napomáhá propojení částic, protože zvětšuje kontaktní plochu mezi částicemi. Fragmentací se vytváří nové mezipovrchy, což také napomáhá tvorbě vazeb.
4. Relaxace – nastává po ukončení působení lisovací síly. Pokud je elasticita materiálu příliš vysoká, dojde k výraznému snížení pevnosti tablet.

Mezi výhody přímé komprese patří <sup>7,8</sup>

- jedná se o ekonomicky výhodný proces – nevyžaduje velké množství jednotlivých kroků a zařízení, stačí kratší doba zpracování, je zde nižší spotřeba energie, vyšší produktivita
- vyšší stabilita – neprobíhá vlhčení a sušení
- spotřeba menšího množství pomocných látek
- tablety se rozpadají rovnoměrně na primární částice
- méně častá změna disolučních profilů

K nevýhodám přímého lisování patří <sup>7,8,10</sup>

- není vhodné pro látky se špatnými tokovými vlastnostmi
- nepoužívá se u látek s nízkou objemovou hustotou, protože po vylisování by vyrobené tablety byly příliš tenké
- během míchání léčiva s pomocnými látkami může dojít k aglomeraci částic působením statických sil
- problémy se segregací – lze vyřešit stejným poměrem velikosti částic a hustoty účinných látek a pomocných látek
- limitovaný obsah účinných látek
- vysoké nároky na pomocné látky a vysoká cena

Pro výrobu ODT metodou přímého lisování se používají různé patentované technologie, např.:

*Orasolv*<sup>®</sup>

Tuto technologii vyvinula společnost CIMA Labs Inc. Chuť účinné látky je maskována. Součástí tablety jsou šumivé pomocné látky, které při kontaktu s kapalinou uvolňují plyn (oxid uhličitý). Tablety se lisují metodou přímého lisování při nízké lisovací síle, aby se minimalizovala doba rozpadu tablet a nedošlo k narušení vrstvy maskující chut' účinné látky. Výsledné tablety jsou měkké,

pórovité, křehké, a proto jsou chráněné patentovanou technologií balení PakSolv<sup>®</sup>. Toto balení ve formě hliníkových blistrů chrání tablety před vlhkostí, světlem a zabraňuje vertikálnímu pohybu tablet, čímž chrání tablety před rozbitím během přepravy a skladování. K výrobě tablet se používají konvenční tabletovací stroje.<sup>1, 2, 11</sup>

### *Durasolv<sup>®</sup>*

Technologie Durasolv<sup>®</sup> vytvořená společností CIMA Labs Inc je podobná technologii Orasolv<sup>®</sup>. Chuť účinné látky se také maskuje, ale nemusí obsahovat šumivé pomocné látky. Tablety se u technologie Durasolv<sup>®</sup> lisují při vyšší lisovací síle, takže jsou pevnější a mohou se balit do tradičních blistrových obalů nebo lahviček. Tablety se skládají z účinné látky, plniva, lubrikantu a jsou vyrobené konvenčním lisovacím zařízením. Jako plniva, která napomáhají rychlejšímu rozpadu tablety, můžeme využít mannitol, dextrózu, sorbitol, laktózu, tvořící 60–95 % celkové hmotnosti tablety. Tato technologie je vhodná pro tablety s nižším množstvím obsahu účinné látky.<sup>1, 2, 11, 12</sup>

### *Wowtab<sup>®</sup>*

Wowtab<sup>®</sup>, kdy „wow“ znamená bezvodý, je technologie patentovaná společností Yamanouchi Pharma Technologies. Při této technologii se využívají ve vodě rozpustné pomocné látky – sacharidy, které napomáhají rychlejšímu rozpadu a rozpouštění tablet. Sacharidy v tomto procesu dělíme na s nízkou a vysokou tvarovatelností. Ty s nízkou tvarovatelností jsou mannitol, laktóza, glukóza a xylitol. Naopak sacharidy s vysokou tvarovatelností jsou maltitol, sorbitol a maltóza. Účinná látka se nejdříve smíchá se sacharidy s nízkou tvarovatelností, dojde ke granulaci se sacharidy s vysokou tvarovatelností a poté dochází k lisování do tablet. Tuto kombinaci sacharidů využíváme k výrobě tablet s určitou tvrdostí a dobou rozpadu tablety. Produkty technologie Wowtab<sup>®</sup> lze balit do běžných blistrových obalů a lahviček.<sup>1, 2, 11, 12</sup>

### 5.1.1. Suchá pojiva

Suchá pojiva jsou základní pomocné látky pro přímé lisování. Na tyto látky, které mají současně funkci plniva i pojiva, jsou kladeny vysoké požadavky, protože se v tabletách nachází v nadbytku a ovlivňují tím významně vlastnosti tablet. Při výběru suchých pojiv se proto klade důraz na velikost částic, tvar, tokové vlastnosti, rozpustnost, ale také na stlačitelnost, stabilitu, cenu a dostupnost. Suchá pojiva by měla být bezbarvá, bez chuti a snadno dostupná. <sup>5, 13, 14</sup>

### 5.1.2. Směsná suchá pojiva

Směsná suchá pojiva jsou pomocné látky, které vznikají spoluzpracováním neboli „co-processingem.“ Jedná se o kombinaci dvou nebo více různých pomocných látek, které představují výhody, jakých nelze dosáhnout použitím kombinací stejných pomocných látek ve fyzikální směsi. Přípravované jsou např. sprejovým sušením, vlhkou granulací nebo ko-krystalizací. <sup>6, 15, 16, 18, 26, 33</sup>

Při přípravě těchto pomocných látek se včlení jedná látka do částicové struktury jiné látky. Tímto dochází k změně fyzikálních vlastností bez chemické přeměny alepší se mechanické a fyzikální vlastnosti, což se využívá při přímém lisování tablet. <sup>5, 17, 18</sup>

Mezi výhody směsných suchých pojiv patří lepší tokové vlastnosti, lisovatelnost, snížená citlivost na mazadla a vyšší diluční potenciál. Směsná suchá pojiva také pomáhají odstranit problémy s nehomogenitou směsi, variabilitou hmotnosti tablet a snižují segregaci tabletovin. <sup>17, 26, 33</sup> Nevýhodou směsných suchých pojiv je, že nejsou uvedeny v lékopise, náklady na jejich vývoj jsou vysoké a poměr zastoupených pomocných látek je neměnný. <sup>17, 18, 26</sup>

Směsná suchá pojiva se využívají při vývoji a výrobě perorálních tablet dispergovatelných v ústech (ODT), kde se využívá jejich multifunkčnosti. Hlavní složkou směsných suchých pojiv pro ODT bývá mannitol v kombinaci se superrozvolňovadlem. Mannitol je cukerný alkohol sladké chuti, snadno rozpustný, vytvářející chladivý pocit v ústech. <sup>6, 33</sup>

V této práci byla použita směsná suchá pojiva Ludiflash<sup>®</sup>, Parteck<sup>®</sup> ODT, Prosolv<sup>®</sup> ODT G2.

### 5.1.2.1. Ludiflash®

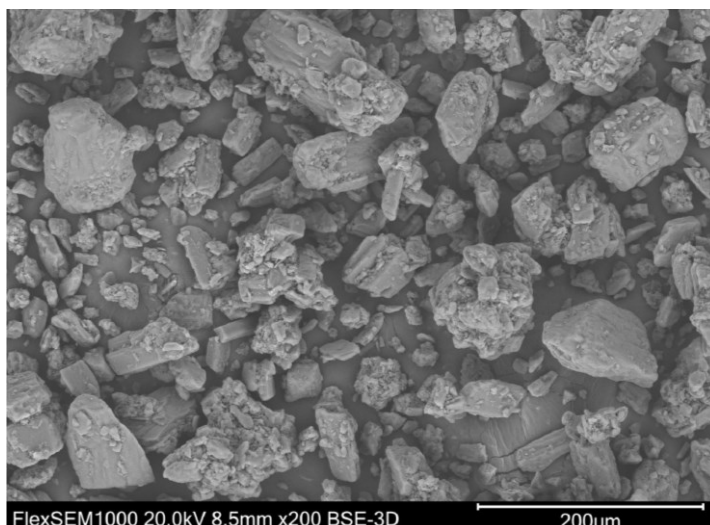
Ludiflash® je směsné suché pojivo, které vyrábí německá firma BASF. Jedná se o pomocnou látku pro přípravu ODT metodou přímého lisování, popř. vlhkou či suchou granulací.<sup>19</sup>

Skládá se z 90 % D-mannitolu, 5 % polyvinylacetátu a 5 % kros повідonu. Mannitol má funkci rychle rozpustného suchého pojiva s jemně nasládlou chutí. Kros повідon plní funkci superrozvolňovačla, který způsobí rychlý rozpad tablety v již malém množství kapaliny a je charakterizován hladkým a krémovým pocitem v ústech. Polyvinylacetát je hydrofobní pojivo.<sup>19, 20, 21, 22</sup>

Ludiflash® (obr. 1) je světlý až téměř bílý prášek. Má dobré tokové vlastnosti a jeho sypný úhel činí 38°. Je charakterizován širokou distribucí velikosti částic<sup>21</sup>:

> 400 µm	max. 20 %
< 200 µm	max. 90 %, min. 45 %
< 63 µm	max. 45 %, min. 15 %

Ludiflash® můžeme použít při tvorbě tablet, granulí a prášků. Ačkoliv jsou tablety s tímto směsným suchým pojivem vysoce porézní, umožňuje nám to vyrábět tablety ve vysoké kvalitě, za nízkou cenu a s krátkou dobou výroby. Mezi jeho další výhody lze považovat kompatibilitu s řadou účinných látek v souvislosti s jeho univerzálností i se všemi konvenčními výrobními zařízeními.<sup>20</sup>



Obr. 1 Ludiflash® při 200násobném zvětšení<sup>33</sup>



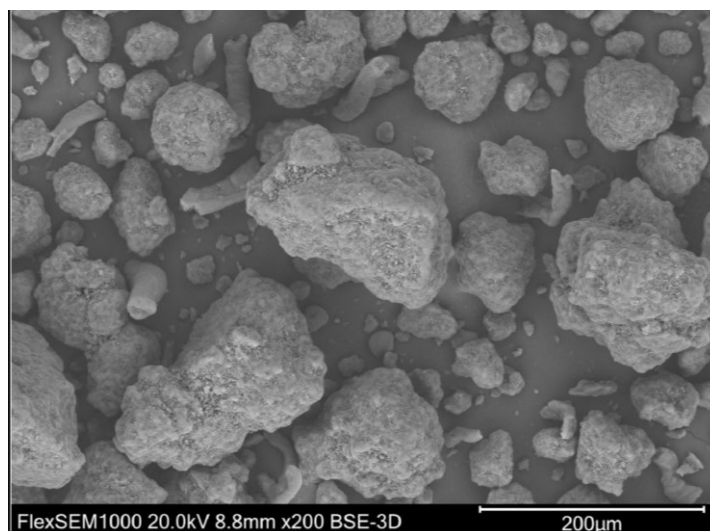
### 5.1.2.2. Parateck® ODT

Parateck® ODT je směsné suché pojivo vyrobené německou společností Merck KGaA. Obsahuje 90–95 % mannitolu a 3–7 % sodné soli kroskarmelózy. <sup>23, 24, 27</sup>

Sodná sůl kroskarmelózy je zesíťovaný polymer sodné soli karboxymethylcelulózy a má funkci superrozvolňovadla. Kroskarmelóza je nerozpustná ve vodě. Tato pomocná látka při kontaktu s vodou způsobí bobtnání na dvojnásobnou až čtyřnásobnou velikost, přičemž napomáhá k rychlejšímu rozpadu tablety. <sup>23, 25, 26</sup> Mannitol se používá jako suché pojivo. Je charakterizován příjemně nasládlou chutí. <sup>23</sup>

Parateck® ODT (obr. 2) je bezbarvý až bílý prášek, málo hygroskopický. Jeho sypná hustota je 0,55–0,65 g/ml a setřesná hustota má hodnotu 0,70–0,80 g/ml. Sypný úhel je v rozmezí 33–38°. Střední distribuce částic této pomocné látky činí 70–120 μm. <sup>24, 27</sup>

Toto směsné suché pojivo poskytuje pevné tablety, které jsou odolné vůči oděru, už při nižších lisovacích silách. Oproti tomu i při vyšší lisovací síle vznikají tablety s rychlou dobou rozpadu. <sup>23, 24, 27</sup>



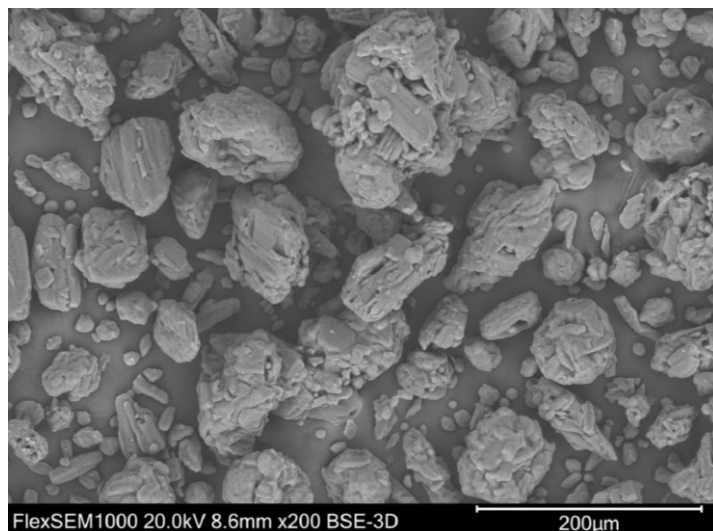
Obr. 2 Parateck® ODT při 200násobném zvětšení <sup>33</sup>

### 5.1.2.3. Prosolv<sup>®</sup> ODT G2

Prosolv<sup>®</sup> ODT G2, vyráběný německou společností JRS Pharma, je typ směsného suchého pojiva, které obsahuje 60–70 % mannitolu, 4–6 % fruktózy, 4–6 % krospovidonu, 15–30 % mikrokrystalické celulózy, 1,5–2,5 % koloidního SiO<sub>2</sub>.<sup>28, 29, 30</sup>

Mannitol se používá jako suché pojivo odolné vůči vlhkosti a spolu s fruktózou navozuje příjemně nasládlou chuť v ústech. Koloidní SiO<sub>2</sub> je kluznou látkou, která zvyšuje sypnost. Krospovidon má funkci superrozvolňovadla a významně napomáhá rozpadu tablet. Mikrokrystalická celulóza je vodě nerozpustné plnivo zvyšující pevnost tablet. Tato pomocná látka je charakterizovaná velkou pórovitostí a schopností vázat na sebe vodu.<sup>28, 29, 30, 31, 32</sup>

Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 (obr. 3) je bílý prášek, připravený „co-processingem“, který nemá výraznou chuť. Jeho průměrná velikost částic se pohybuje v rozmezí 40–80 μm. Sypná hustota je 0,45–0,65 g/ml. Tato pomocná látka charakterizována vynikajícími tokovými vlastnostmi, poskytuje tablety s vysokou pevností a krátkou dobu rozpadu. Navozuje příjemný pocit v ústech, čímž napomáhá compliance pacienta.<sup>30, 33</sup>



Obr. 3 Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 při 200násobném zvětšení<sup>33</sup>

## 5.2 Perorální tablety dispergovatelné v ústech

Perorální tablety dispergovatelné v ústech (ODT) jsou dle Českého lékopisu 2017 definovány jako neobalené tablety, které se po vložení do úst rychle dispergují ještě před jejich spolknutím. Požadavek na dobu rozpadu je do 3 min.<sup>34</sup>

Tablety se dispergují v ústech bez toho, aniž by bylo potřeba je žvýkat nebo zapíjet. Po vložení do úst se tableta rychle rozpadne a uvolní léčivou látku, která se rozpustí nebo disperguje ve slinách, s kterými se polyká. Léčivá látka se tak může absorbovat již v horní části gastrointestinálního traktu (GIT) – dutině ústní, hltanu, jícnu do krevního systému. Touto absorpcí v horní části GITu přímo do systémového oběhu dochází k zamezení „first-pass“ efektu játry, metabolismu žaludečními kyselinami a enzymy. Díky této lékové formě je biologická dostupnost léčiva vyšší než u běžných tablet.<sup>1, 3, 9, 33, 38</sup>

Mezi lékové formy, které se aplikují podobnou cestou řadíme žvýkací a sublingvální tablety, bukální tablety a pastilky.<sup>41</sup>

ODT zlepšují compliance u pacientů, kteří mají problém s polykáním, u geriatrických pacientů a u pacientů s postiženou sliznicí trávicího traktu.<sup>9, 33</sup>

Na druhou stranu ODT nejsou vhodné u pacientů, kteří mají poruchu tvorby slin, sucho v ústech a užívají anticholinergní léčiva.<sup>36</sup>

U ODT je kladen velký důraz na jejich dobu rozpadu. Podle Českého lékopisu 2017 se musí ODT rozpadat do 3 minut a podle FDA (Food and Drug Administration) by doba rozpadu tablet neměla být delší než 30 sekund.<sup>33, 34</sup>

Při výrobě ODT se také klade důraz na pomocné látky. Požaduje se, aby jejich vlastnosti neovlivňovaly kvalitu ODT, neměly by mít vliv na účinnost a organoleptické vlastnosti tablet a neměly by interagovat s jinými pomocnými látkami.<sup>38</sup>

Jako pomocné látky se při výrobě tablet lisováním používají plniva či suchá pojiva (nejčastěji na bázi cukru, díky jejich vysoké rozpustnosti ve vodě a sladké chuti), sladidla (navozují příjemnou chuť v ústech), lubrikanty, látky maskující

špatnou chuť účinných látek, kluzné látky, pojiva a v neposlední řadě jsou velmi důležitá rozvolňovadla.<sup>9, 40, 41</sup>

### **5.2.1. Výhody, nevýhody a důležité parametry ODT.**

#### **Výhody ODT**<sup>3, 35, 40, 41</sup>

- rozpadnou se v dutině ústní bez potřeby vody – vhodné při cestování
- navozují příjemný pocit v ústech
- jsou nákladově efektivní
- jsou vhodné u pacientů, kteří nemohou polknout tablety (děti, senioři), pro zdravotně postižené pacienty upoutané na lůžko
- mají rychlý nástup účinku léčiva

#### **Nevýhody ODT**<sup>35</sup>

- mohou být hygroskopické a musí být uloženy na suchém místě
- pacient může mít i po rozpadu tablety stále „pachut“ v ústech
- často vyžadují speciální balení

#### **Důležité parametry ODT:**

##### *Chuť*

Tento parametr je opravdu důležitý, neboť z velké části ovlivňuje compliance pacienta. Ne vždy má účinná látka po kontaktu s chuťovými pohárky příjemnou chuť, a proto je potřeba, aby špatná chuť byla maskována. Látky maskující nepříjemnou chuť tablety by měly být v co nejmenším množství, aby nezvětšovaly objem tablety a měly by být kompatibilní s ostatními látkami.<sup>3, 35, 36, 39</sup>

##### *Mechanická pevnost tablet*

Pro rychlý rozpad tablety platí, že by tablety měly být velmi porézní, vyrobené z měkkých lisovaných matric nebo lisované při nízké lisovací síle. Výsledné tablety jsou ale často křehké a drobné, což vyžaduje speciální blistrové balení, které může zvýšit náklady výroby.<sup>3, 35, 36, 39</sup> Metodou přímého lisování za

použití směsných suchých pojiv lze ale dosáhnout poměrně vysoké pevnosti tablet a současně krátké doby rozpadu.

### *Hygroskopičnost*

ODT obsahují pomocné látky, které napomáhají rychlému rozpadu tablet. Tyto látky jsou citlivé na vlhkost a nemohou si udržet stabilitu za normálních podmínek a vlhkosti. Aby se předešlo nestabilitám chrání se tablety před vlhkostí speciálním obalem.<sup>3, 35, 36, 39</sup>

### *Množství léčiva*

Při výrobě ODT je technologií omezeno množství léčiva, které obsahuje jednotlivá dávka. Konkrétně musí být dávka léčiva < 400 mg pro nerozpustné látky a < 60 mg pro rozpustné látky.<sup>4, 40</sup>

### *Rozpustnost ve vodě*

Rozpustnost ve vodě může vést k problémům při formulaci tablet. Dochází k tvorbě eutektické směsi, která má za následek snížení teploty tuhnutí a tvorbu sklovité pevné látky, která se po vysušení může rozpadnout kvůli ztrátě „nosné“ struktury.<sup>3, 39</sup>

## **5.2.2. Metody výroby**

ODT se vyrábějí různými technologiemi, které dělíme do dvou skupin: konvenční a patentované technologie.<sup>44</sup> V následující kapitole jsou popsány konvenční technologie.

### ➤ Přímé lisování

Přímá komprese je nejjednodušší a ekonomicky nejvýhodnější způsob přípravy ODT, při němž dojde k smísení API s pomocnými látkami a následnému lisování do tablet.<sup>33</sup> Důkladněji je tato metoda popsána v kapitole 5.1 Technologie přímého lisování.

### ➤ Lyofilizace

Jedná se o proces, při kterém se z produktu po zmrazení sublimuje voda. Výhodou této metody je, že lze sušit termolabilní API při nízkých teplotách pomocí

vakua, čímž se eliminují tepelné účinky a dojde k odstranění vody sublimací. Produkty se skladují v suchém stavu s nízkým rizikem změny stability při skladování. Lyofilizované ODT neboli lyofilizáty jsou velmi lehké a vysoce porézní struktury, které se rozpadají do 5 vteřin z důvodu rychlého pronikání slin do pórů po vložení tablety do úst. Tyto tablety mají lepší absorpci a biologickou dostupnost léčiva.<sup>9, 36, 38, 39, 42, 44</sup>

Při této výrobě dochází k smísení účinné látky s vodným roztokem skládající se z želatiny, pojiva a mannitolu. Želatina působí jako pojivo. Mannitol je hydrofilní plnivo, které napomáhá rozpadu tablety. Do produktu mohou být také přidána barviva, látky maskující chuť a konzervační látky. Po smísení dojde k přelití směsi do blistrových forem a k rychlému zmrazení pomocí tunelového mrazáku. Po tomto procesu jsou blistry dopraveny do lyofilizačních zařízení, kde dochází k primárnímu a sekundárnímu sušení ve vakuu. Po vysušení jsou blistry vzduchotěsně zabaleny. Výroba lyofilizovaných ODT v kapalném skupenství má výhodu v bezpečnější manipulaci toxických API oproti pevnému skupenství a také v přesnějším dávkování.<sup>42</sup>

Tato výroba je velmi finančně nákladná a nevhodná pro termolabilní látky a látky citlivé na vlhkost. Lyofilizáty se vyznačují nízkou mechanickou pevností, a proto je potřeba je balit do speciálních blisterů. Mezi další nevýhody patří tvorba eutektické směsi z důvodu snížení bodu tuhnutí a tvorba pevné látky při zmrazování, která se může po sublimaci rozpadnout.<sup>9, 38, 39</sup>

Mezi patentované technologie založené na procesu lyofilizace řadíme: Zydys<sup>®</sup>, Lyoc<sup>®</sup> a Quicksolv<sup>®</sup>.<sup>42</sup>

#### ➤ Tvarování

Při této výrobě dochází k zvlhčení, rozpouštění, dispergaci léčiva v rozpouštědle a následně lisování směsi do tablet při nízkém tlaku a odpaření rozpouštědla ze směsi. Vlivem nízkého lisovacího tlaku je výsledná tableta oproti běžným tabletám vysoce porézní, což urychluje rozpad tablety. Nevýhodou tohoto procesu je, že výsledné tablety mají nízkou mechanickou pevnost a dochází

k rozpadu a lámání tablety během manipulace. Jako pomocné látky se používají sacharidy, které navozují příjemný pocit v ústech a urychlují rozpad tablety.<sup>38, 39, 44</sup>

K přípravě ODT se využívají různé tvarovací metody<sup>39, 44</sup>

- Lisování: Prášková směs je navlhčena rozpouštědlem (ethanol, voda) a dochází k lisování do desek, aby se vytvořila smáčená hmota. Ta se dále suší na vzduchu, aby došlo k vypaření rozpouštědla. Tyto tablety mají porézní strukturu, která napomáhá rychlému rozpadu tablety.
- Tepelné tvarování: Roztavená matrice s léčivem, které může být tvarováno do tablet rozpustných v ústech. Nevýhodou tohoto procesu je usazování roztavené látky, která obsahuje léčivo.
- Lyofilizace bez vakua: Dochází při normálním tlaku k odpařování rozpouštědla z roztoku nebo suspenze. Výsledné tablety mají menší mechanickou pevnost, avšak přidáním sacharózy, polyvinylpyrrolidonu lze mechanickou pevnost zvýšit. Také jsou velmi porézní, což napomáhá rychlému rozpadu tablety.

Pomocné technologie, které se využívají při výrobě ODT:

➤ Sprejové sušení

Tato technologie je založená na sušení rozprašovaného vodného roztoku, který obsahuje nosnou matici a další pomocné látky za vzniku velmi jemného a vysoce porézního prášku. Ten se pak smíchá s API a slisuje do tablet. Výsledné tablety obsahují želatinu jako strukturalizační látku, mannitol jako plnivo, který napomáhá rozpadu tablety, dále sodnou sůl kroskarmelózy jako rozvolňovadlo, případně kyselé/zásadité látky urychlující rozpad tablety. Výsledné produkty se rozpouštějí do 20 vteřin po vložení do vodného média. Touto cestou se připravují částice LL a pomocných látek pro orální aplikaci a inhalační podání. Nevýhodami této výroby jsou vysoké finanční náklady a křehkost materiálu. Z tohoto důvodu se musí výsledné produkty balit do speciálních blistrových obalů.<sup>38, 39, 42, 44</sup>

➤ Hromadná extruze

Při této metodě dochází k změkčení práškové směsi pomocí ve vodě rozpustných rozpouštědel jako je polyethylenglykol, methanol a ethanol. Směs se poté protlačí přes extrudér nebo injekční stříkačku a dochází k vypaření rozpouštědla. Vznikne protáhlý válec, který se rozdrťí na granule a dochází k lisování ODT. Vysušené granule se mohou ještě před lisováním potáhnout vrstvou např. Eudragitu, ethylcelulózou, polyvinylalkoholem k maskování hořké chuti léčiva.<sup>36, 38, 39, 42, 44</sup>

➤ Sublimace

Rychlý rozpad tablety lze ovlivnit pórovitostí. Běžné tablety mohou být vysoce rozpustné ve vodě, ale nedokážou se rychle rozpadnout vlivem nízké pórovitosti. Proto se pro zvýšení rychlosti rozpadu využívá tato technologie. Při tomto procesu dochází k smísení léčiva a těkavých látek např. kafr, mentol, močovina, uhličitan amonný, kyselina benzoová, naftalen atd. a směs se lisuje do tablet. Těkavý materiál se odpaří během sublimace a vlivem tlaku a teploty a dojde k vytvoření porézních tablet, které se rozpustí do 15 vteřin v ústech. K vytvoření pórů se využívají také jiná rozpouštědla jako je cyklohexan a benzen.<sup>36, 38, 39, 44</sup>

➤ Proces fázového přechodu

Při tomto procesu dochází k lisování prášku, který obsahuje dva cukerné alkoholy s nízkými a vysokými body tání. Nicméně výsledná tableta má nízkou tvrdost kvůli kompatibilitě, a proto dojde k zahřátí stlačené směsi na teplotu, která se pohybuje v rozmezí mezi oběma body tání. Tím se zvýší tvrdost tablety v důsledku difúze a tuhnutí cukerného alkoholu.<sup>38, 42, 44</sup>

➤ Proces cukrové vaty

Tato technologie využívá zvláknující mechanismus k vytvoření krystalické struktury, která je podobná vláknu. Dochází k bleskovému tání a zvláknování (při 180–266 °C) matrice cukrové vaty, která obsahuje polysacharidy nebo sacharidy. Matrice se následně mele a mísí s účinnými a pomocnými látkami a lisuje do tablet dispergovatelných v ústech. Částečnou rekrystalizací matrice se může zlepšit lisovatelnost a mechanická pevnost výsledné tablety. Výhodou tohoto procesu je, že



tableta může obsahovat větší množství léčiva. Naopak tento proces není vhodný pro termolabilní látky. <sup>42, 44</sup>

➤ Granulace tavením

Při této granulaci procesu se využívá pojivo s nízkou teplotou tání, které se taví přímo v procesu uvnitř mísícího zařízení. Granule se poté suší v sušárnách a prosévají. Následně se granule smísí s léčivými a dalšími pomocnými látkami a lisují se do tablet. Jedná se o nákladově efektivní proces, který nevyžaduje rozpouštědla nebo proces sušení. <sup>42</sup>

### 5.2.3. Léčiva v perorálních tabletách dispergovatelných v ústech

Z důvodu rychlého rozpadu, se ODT využívají jako pohotovostní léky, které může pacient užívat kdykoliv bez potřeby zapíjení vodou. <sup>47</sup> Při výrobě ODT se klade velký důraz jak na výběr pomocných látek, tak i na výběr účinných látek.

Mezi důležité požadavky na léčivou látku patří <sup>4, 40, 41, 48</sup>

- měla by se rozpustit v dutině ústní
- měla by mít schopnost difundovat a pronikat sliznicí dutiny ústní ( $\log P > 1$ , nebo lépe  $> 2$ )
- neměla by mít hořkou chuť
- je lepší, aby měla nízkou až střední molekulovou hmotnost
- měla by vykazovat neionizovanou vlastnost při pH 5,5–7,4
- pro nerozpustná léčiva by mělo množství LL být nižší než 400 mg a pro rozpustná léčiva 60 mg LL

ODT se využívá při léčbě řady onemocnění. <sup>47</sup> V následující tabulce č. 1 jsou uvedeny příklady účinných látek, které se používají při výrobě ODT. <sup>38, 39, 45, 46, 47, 48</sup>

Tabulka 1 Příklady léčiv používaných v ODT

Skupina	Lék	Poznámka
Analgetika/antipyretika/ antiflogistika	Ibuprofen, paracetamol, nimesulid, piroxikam, meloxikam, ketoprofen	ODT zajistí analgetický, antipyretický a antiflogistický účinek.
Antimigrenika	Sumatriptan, zolmitriptan, rizatriptan	Při migréně se objevuje často nevolnost a při zapití léku je riziko jeho vzvracení. ODT toto riziko eliminuje.
Antiemetika	Ondasetron	U běžných perorálních tablet je po užití tablety riziko vzvracení. ODT toto riziko eliminuje.
Antipsychotika	Olanzapin, risperidon, aripiprazol, asenapin	Tato skupina látek ovlivňuje dopaminergní receptory a způsobuje poruchy polykání. ODT zmírňují uvedené příznaky.
Antidepresiva	Mirtazapin, fluoxetin	Tyto látky působí sedativně a zapíjet léky před spaním není vždy vhodné. ODT se proto uplatňují i v této skupině látek.

Hypnotika a sedativa	Zolpidem, klonazepam	ODT zvyšují aplikační komfort.
Antihistaminika	Cetirizin, difenhydramin, fexofenadin, loratadin	
Antiepileptika	Lamotrigin	
Centrálně působící myorelaxans	Baklofen	
Opiody	Tramadol	
Antiparkinsonikum	Selegilin	
Antidiarhoika	Loperamid	
Antiastmatika	Montelukast	
Diuretika	Hydrochlorthiazid	

## **6 Experimentální část**

### **6.1 Použité materiály**

#### 1) Léčivé látky

##### **Ramipril**

- Výrobce: Aarti Industries, Indie
- Číslo šarže: RI-20206

##### **Perindopril erbumine**

- Výrobce: Glenmark Life Sciences, Ltd., Indie
- Číslo šarže: 802002640

#### 2) Pomocné látky

##### **Ludiflash®**

- Výrobce: BASF, Německo
- Číslo šarže: 78295888Q0
- Směsné suché pojivo, které obsahuje 90 % mannitolu, 5 % polyvinylacetátu a 5 % krospovidonu.

##### **Parteck® ODT**

- Výrobce: Merck KGaA, Německo
- Číslo šarže: F 1889390 624
- Směsné suché pojivo, které obsahuje 90–95 % mannitolu a 3–7 % sodné soli kroskarmelózy.

##### **Prosolv® ODT G2**

- Výrobce: JRS Pharma, Německo
- Číslo šarže: Q2C20L18
- Směsné suché pojivo obsahující 60–70 % mannitolu, 4–6 % fruktózy, 4–6 % krospovidonu, 15–30 % mikrokrystalické celulózy, 1,5–2,5 % koloidního SiO<sub>2</sub>.

### **Stearan hořecnatý**

- Výrobce: Acros Organics, USA
- Číslo šarže: A 011241701
- Mazadlo

### **Sukralosa**

- Výrobce: Merisant – CzechPak Manufacturing, s.r.o., Česká republika
- Číslo šarže: 201905048
- Sladidlo

## **6.2 Použité přístroje**

### **Digitální váhy MXX-2001**

- Výrobce: Denver Instrument, USA
- Maximální hmotnost do 2000 g
- Citlivost 0,1 g

### **Analytické váhy AND HR-120**

- Výrobce: A&D Company, Limited, Japonsko
- Maximální hmotnost do 120 g
- Citlivost 0,1 mg

### **Mísič Turbula® T 2 F**

- Výrobce: Maschinenfabrik, Švýcarsko

Mísič Turbula T 2 F umožňuje vytvoření homogenní směsi práškovitých látek. Mísení probíhá v nádobě o maximálním objemu 2 litry, která je upevněna gumovými pásky v mísicím koši. Při používání můžeme nastavit rychlost kmitů za určitý čas.

### **Materiálové testovací zařízení T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell**

- Výrobce: Zwick GmbH & Co., Německo
- Zařízení, které můžeme využít k lisování tablet, neboť je schopné vyvinout sílu v tahu a tlaku až 50 kN. Skládá se ze spodní stacionární a horní pohyblivé části a tablety jsou lisovány ve speciální kovové matici tvořené horním a dolním lisovacím trnem. Nastavení lisovacích parametrů můžeme přizpůsobit podle požadavků v počítačovém programu testExpert V 9,01, který je propojen se zařízením. V programu lze i vyhodnotit některé výsledné parametry lisování.

### **Schleunigerův přístroj pro měření pevnosti a rozměrů tablet Tablet Tester M8**

- Výrobce: K. Schleuniger, Švýcarsko
- Hlavní součástí zařízení je pohyblivá a nepohyblivá čelist, které jsou umístěny naproti sobě. Po vložení tablety mezi čelisti se začne pohyblivá část pohybovat směrem k nepohyblivé části. Při tomto procesu dojde k změření parametrů tablety (výška, průměr) a následně k rozdrčení tablety a změření destrukční síly. Poté lze na základě získaných parametrů vypočítat pevnost tablety v tahu.

### **Přístroj pro měření oděru tablet Friabilátor Sotax FT2**

- Výrobce: Sotax AG, Švýcarsko
- Přístroj se skládá z plastového bubnu s přepážkou a pohonného motoru. Buben se otáčí rychlostí 25 otáček za minutu.

### **Přístroj na stanovení doby rozpadu tablet Sotax Pharmatron DisiTest 50**

- Výrobce: Sotax AG, Švýcarsko
- Zařízení se používá k stanovení doby rozpadu tablet v daném médiu. Přístroj se skládá ze závěsného zařízení na košíčky, které umožňuje pohyb košíčků, kádinky o objemu 1 litr a indukce, která vytemperuje médium na požadovanou teplotu. Rozpad tablety je detekován elektronicky.

## **Analyzátor velikosti částic Malvern Mastersizer 3000**

- Výrobce: Malvern Instruments, Spojené království
- Přístroj se využívá pro stanovení distribuce velikosti částic u práškovitých, emulzních, disperzních systémů pomocí laserové difrakce. Principem metody je rozptýl monochromatického světla po přechodu vzorku vlhkou nebo suchou celou. Využívá se pro měření velikosti částic od nanometrů po milimetry. Zařízení se skládá z velkého množství senzorů. Ve středu zařízení se nachází zrcátko, které slouží k odstranění nerozptýleného světla.

### **6.3 Postup práce**

Tabletoviny byly připraveny pomocí mísicího zařízení Turbula T 2 F a s využitím materiálového testovacího zařízení T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell byly lisovány tablety. Během lisování byl zaznamenán energetický profil lisování v počítačovém programu testXpert V 9,01. Minimálně po 24 hodinách byly provedeny zkoušky na pevnost tablet v tahu, oděr, stanovení doby rozpadu a doby smáčení tablet. Výsledky zkoušek byly zpracovány, statisticky vyhodnoceny v počítačovém programu Microsoft Office Excel a následně graficky znázorněny.

#### **6.3.1 Měření velikosti částic – laserová difrakce**

S použitím přístroje Malvern Mastersizer 3000 byla metodou laserové difrakce změřena objemová četnost  $d_{v0.1}$  ( $\mu\text{m}$ ),  $d_{v0.5}$  ( $\mu\text{m}$ ) a  $d_{v0.9}$  ( $\mu\text{m}$ ) léčiv ramipril a perindopril. Léčivé látky byly testovány v suché cele pomocí disperzní jednotky Aero S, kam byly vloženy pomocí lžičky. Rychlost plnění suché cely vzduchem byla stanovena na 50 % a tlak vzduchu byl nastaven na 4 bary. Refrakterní index byl pro perindopril zvolen 1,512<sup>49</sup> a pro ramipril 1,556<sup>50</sup>. Absorpční index pro obě léčivé látky činil hodnotu 0,01. Všechny prášky se měřily třikrát a poté byl statisticky stanoven průměr.

### 6.3.2 Příprava tabletovin

Celkově bylo připraveno 6 tabletovin. Složení jednotlivých tabletovin je uvedeno v tabulce 2:

Tabulka 2 Složení jednotlivých tabletovin

Tabletovina	LUD [g]	PAR [g]	PRO [g]	PER [g]	RAM [g]	Su [g]	MgSt [g]
LUD + PER	8,8			1,0		0,1	0,1
LUD + RAM	8,8				1,0	0,1	0,1
PAR + PER		8,8		1,0		0,1	0,1
PAR + RAM		8,8			1,0	0,1	0,1
PRO + PER			8,8	1,0		0,1	0,1
PRO + RAM			8,8		1,0	0,1	0,1

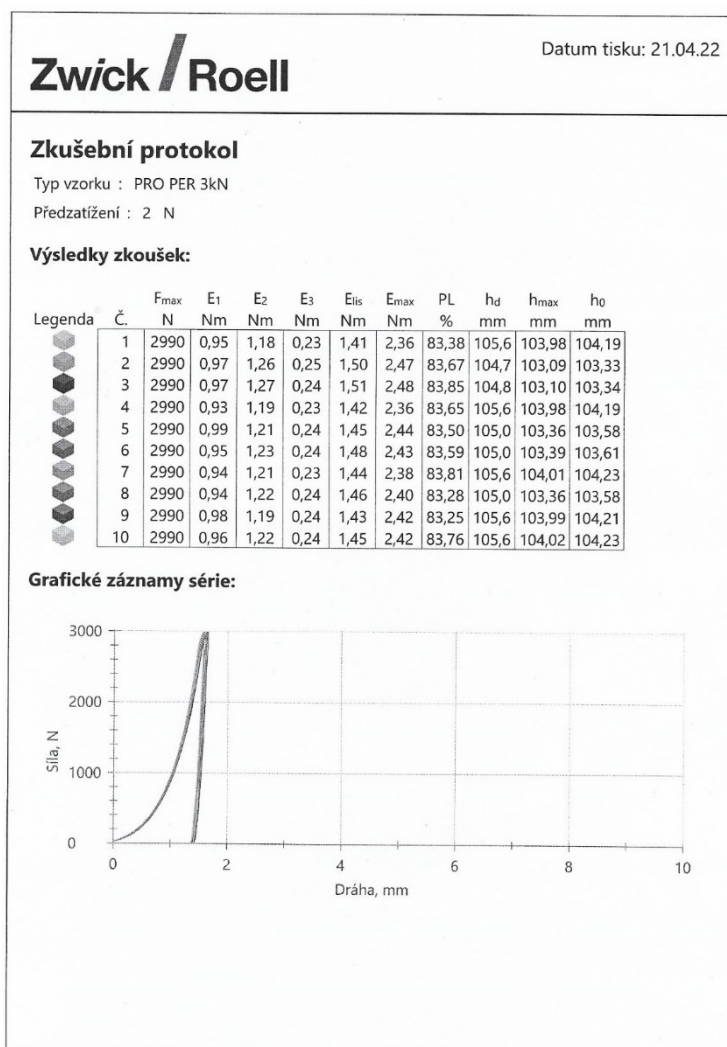
Po navážení látek následoval proces mísení ve 2 opodeldočkách. V první se nacházela směs účinné látky 1 g a směsné suché pojivo (SSP) 4,4 g a v druhé druhá část SSP 4,4 g se sukralosou 0,1 g. Opodeldočky byly poté vloženy do mísiče Turbula T 2 F, kde se obsah 2 minuty homogenizoval. Obsahy obou opodeldoček byly spojeny dohromady a další 3 minuty míseny. Na závěr se k směsi přidal stearan hořecnatý 0,1 g a 2 minuty se tabletovina homogenizovala. Mísení probíhalo při rychlosti 34 kmitů/min.

### 6.3.3 Lisování tablet a energetické hodnocení lisovacího procesu

Tablety byly lisovány na materiálovém testovacím zařízení T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell. Nejprve byla tabletovina navážena na lékárenské kartě na analytických vahách AND HR-120. Jednotlivá navážka tabletoviny byla  $0,1000 \pm 0,0010$  g. Poté bylo navážené množství přeneseno do čisté kovové matrice o průměru 7 mm, jejíž součástí byl také horní a dolní trn. Ještě před plněním byl do matrice vložen dolní trn. Následně byla tabletovina vsypána do matrice a dvakrát sklepnuta. Poté byl do matrice zasunut horní trn a kompletní matrice byla vložena na dolní čelist lisovacího zařízení. Tabletovina byla lisována při síle 3 kN, nastavené předzatížení bylo 2 kN. Rychlost lisování byla 40 mm/min. Tyto lisovací hodnoty



byly nastaveny v počítačovém programu testXpert V 9,01 ještě před lisováním. Po vylisování tablet byl dolní trn odebrán a zatlačením na horní trn vypadl pevný výlisek z matrice. Po každém vylisování tablety byla kovová matrice vyčištěna. Z každé tabletoviny bylo lisováno 60 tablet. V průběhu lisování prvních 10 tablet z každé tabletoviny byl hodnocen energetický profil lisovacího procesu pomocí počítačového programu testXpert V 9,01. Z tohoto hodnocení byl vytvořen protokol, v němž byly vyčísleny hodnoty jednotlivých energií a jejich statistické údaje. Součástí protokolu byl graf, ve kterém byla znázorněna lisovací síla v závislosti na dráze horního trnu – záznam „síla – dráha.“ Ukázka protokolu se uvedena na obrázcích č. 4a, 4b.



Obr. 4a Hodnoty energií lisovacího procesu

## Statistika:

Série	F <sub>max</sub>	E <sub>1</sub>	E <sub>2</sub>	E <sub>3</sub>	E <sub>lis</sub>	E <sub>max</sub>	PL	h <sub>d</sub>	h <sub>max</sub>	h <sub>0</sub>
n = 10	N	Nm	Nm	Nm	Nm	Nm	%	mm	mm	mm
x	2990	0,96	1,22	0,24	1,46	2,42	83,57	105,2	103,63	103,85
s	1,65	0,02	0,03	0,00	0,03	0,04	0,22	0,4	0,40	0,39
v [%]	0,06	2,02	2,39	2,06	2,27	1,77	0,26	0,36	0,39	0,38

Obr. 4b Statistické vyhodnocení energetického profilu

### 6.3.4 Měření destrukční síly a výpočet hodnoty pevnosti tablet v tahu

Od každé tabletoviny bylo hodnoceno 10 tablet pomocí Schleunigerova přístroje pro měření pevnosti a rozměrů tablet – Tablet Tester M8. Toto zařízení nám umožnilo změřit výšku tablety, její průměr a sílu potřebnou k rozdrčení tablety tzv. destrukční sílu. Každá tableta byla vložena mezi dvě čelisti, kdy pohyblivá část se pohybovala směrem k nepohyblivé. Nejdříve se tableta postavila vertikálně k nepohyblivé části a došlo k změření výšky tablety. Následně se tableta položila horizontálně mezi čelisti a došlo k změření průměru tablety a destrukční síly. Prostor mezi čelistmi v průběhu měření mezi jednotlivými tabletami byl čištěn a rozdrčená tableta byla odstraněna do odpadní nádoby. Tablety byly hodnoceny 24 hodin po vylisování. Ze získaných parametrů byla vypočtena pevnost tablet v tahu podle vzorce 1 <sup>51</sup>:

$$P = \frac{2F}{\pi dh} \quad (1)$$

P ... pevnost tablet v tahu [MPa]

F ... destrukční síla [N]

d ... průměr tablety [mm]

h ... výška tablety [mm]

### **6.3.5 Oděr neobalených tablet**

Tato zkouška sloužila k stanovení úbytku hmotnosti tablet vlivem mechanického namáhání pomocí přístroje pro měření oděru tablet Friabilátor Sotax FT2. Nejprve bylo zváženo 10 tablet od každé tabletoviny na analytických vahách a poté byly tablety vloženy do průhledného bubnu s přepážkou. Následně byly nastaveny parametry měření – hmotnost tablet a rychlost otáček. Buben se otáčel rychlostí  $25 \pm 1$  otáčka za minutu. Po 100 otáčkách byly tablety zváženy. Z rozdílu hmotnosti byl stanoven oděr, který vyjadřuje procentuální úbytek hmotnosti tablet. Zkoušení se opakovalo ještě dvakrát tzn. od každé formulace bylo zkoušeno 30 tablet. Tablety byly hodnoceny minimálně 24 hodin po vylisování.

### **6.3.6 Zkouška doby rozpadu tablet**

Zkouška byla provedena pomocí přístroje na stanovení doby rozpadu tablet Sotax Pharmatron DisiTest 50. Pro samotné měření bylo použito 6 tablet od každé formulace. Nejprve byla vložena do přístroje kádinka s vodou o objemu 1 litr a voda byla temperována indukcí na teplotu  $37 \text{ °C} \pm 0,5 \text{ °C}$ . Tablety byly vloženy do suchých trubic košíčků, které byly pomocí magnetu upevněny na závěsné zařízení. Poté byly na tablety vloženy kontaktní plastové disky. Po vytemperování vody se přístroj automaticky zapnul, rameno se začalo vertikálně pohybovat směrem do vody a spustilo se měření. Doba rozpadu byla detekována elektronicky a pohyb ramene ustal, když došlo k rozpadu všech tablet.

### **6.3.7 Stanovení doby smáčení a absorpce vody**

Toto stanovení bylo provedeno s pomocí třech Petriho misek o průměru 4 cm. Do každé misky byly napipetovány 4 ml čisté vody a přikápnuty 3 kapky methylenové modři pro lepší detekci. Do misky byla vložena 4 kolečka filtračního papíru o stejném průměru jako misky. Hodnoceny byly 3 tablety od každé tabletoviny a před samotným provedením zkoušky se každá tableta nejprve zvážila na analytických vahách. Při vložení tablety na filtrační papír se zároveň spustilo měření času. Po úplném smáčení tablety bylo měření času zastaveno a mokrá tableta byla opatrně pomocí lžičky přenesena na analytické váhy, kde byla znovu zvážena. Hodnocení probíhalo minimálně 24 hodin po lisování tablet. Na základě získaných parametrů byla vypočtena míra absorpce vody podle vzorce 2<sup>33</sup>:

$$R = \frac{(m_b - m_a)}{m_a} \times 100 \quad (2)$$

R... absorpce vody [%]

$m_a$ ... hmotnost tablety před absorpcí vody [g]

$m_b$ ... hmotnost tablety po absorpci vody [g]

### 6.3.8 Hodnocení pórovitosti tablet

Pórovitost byla vypočítána ze zdánlivé a pravé hustoty tablet. Zdánlivá hustota byla vypočítána z parametrů hmotnosti, průměru, výšky tablet lisovaných při síle 3 kN. Pravá hustota byla určena z parametrů hmotnosti, průměru, výšky tablet lisovaných při síle 24 kN. Poté byly obě hustoty vypočítány podle vzorce 3 <sup>52</sup>:

$$H = \frac{4M}{\pi d^2 h} \quad (3)$$

H... hustota tablety [g/mm<sup>3</sup>]

M... hmotnost tablety [g]

d... průměr tablety [mm]

h... výška tablety [mm]

Pórovitost se následně vypočítala podle vzorce 4 <sup>52</sup>:

$$P = \left[ 1 - \left( \frac{ZH}{PH} \right) \right] \times 100 \quad (4)$$

P... pórovitost [%]

ZH... zdánlivá hustota [g/mm<sup>3</sup>]

PH... pravá hustota [g/mm<sup>3</sup>]

### **6.3.9 Statistické vyhodnocení výsledků**

V počítačovém programu Microsoft Office Excel byly zaznamenány, statisticky vyhodnoceny a graficky znázorněny výsledky zkoušek – měření destrukční síly, pevnost tablet, oděr neobalených tablet, rozpad tablet, doba smáčení tablet a pórovitost tablet. Statistické hodnocení energetického profilu lisovacího procesu bylo provedeno pomocí počítačového programu testXpert V 9,01 přímo během lisování. Při nejasnostech rozdílu hodnot byl použit nepárový t-test na hladině významnosti 0,05.

## 7 Výsledky

### 7.1 Tabulky

#### 7.1.1 Energetické hodnocení lisovacího procesu

Tabulka 3 Hodnoty  $E_{\max}$ ,  $E_{\text{lis}}$ , PI; LS 3 kN

Tabletovina	$E_{\max}$ [J]		$E_{\text{lis}}$ [J]		PI [%]	
	$\bar{\sigma}_{E_{\max}}$	$s_{E_{\max}}$	$\bar{\sigma}_{E_{\text{lis}}}$	$s_{E_{\text{lis}}}$	$\bar{\sigma}_{\text{PI}}$	$s_{\text{PI}}$
LUD + PER	3,25	0,06	1,47	0,02	83,16	0,15
LUD + RAM	3,10	0,05	1,68	0,04	74,40	1,08
PAR + PER	3,08	0,06	1,56	0,03	73,71	0,98
PAR + RAM	2,97	0,09	1,51	0,06	83,00	0,20
PRO + PER	2,42	0,04	1,46	0,03	83,57	0,22
PRO + RAM	2,28	0,06	1,48	0,03	83,43	0,32

Tabulka 4 Hodnoty  $E_1$ ,  $E_2$ ,  $E_3$ ; LS 3 kN

Tabletovina	$E_1$ [J]		$E_2$ [J]		$E_3$ [J]	
	$\bar{\sigma}_{E_1}$	$s_{E_1}$	$\bar{\sigma}_{E_2}$	$s_{E_2}$	$\bar{\sigma}_{E_3}$	$s_{E_3}$
LUD + PER	1,78	0,06	1,22	0,01	0,25	0,00
LUD + RAM	1,42	0,04	1,25	0,03	0,43	0,03
PAR + PER	1,52	0,05	1,15	0,03	0,41	0,02
PAR + RAM	1,46	0,05	1,25	0,05	0,26	0,01
PRO + PER	0,96	0,02	1,22	0,03	0,24	0,00
PRO + RAM	0,80	0,05	1,24	0,02	0,25	0,00

## 7.1.2 Pevnost tablet v tahu

Tabulka 5 Pevnost tablet v tahu LUD + PER; LS 3 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,16	47	1,9960	$\bar{\sigma}_P = 2,0493$ $s_P = 0,0974$
2,18	52	2,1881	
2,19	50	2,0943	
2,17	47	1,9868	
2,16	47	1,9960	
2,14	51	2,1861	
2,18	46	1,9356	
2,19	52	2,1781	
2,18	46	1,9356	
2,16	47	1,9960	

Tabulka 6 Pevnost tablet v tahu LUD + RAM; LS 3 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,20	42	1,7487	$\bar{\sigma}_P = 1,7601$ $s_P = 0,0682$
2,20	42	1,7487	
2,22	44	1,8155	
2,20	44	1,8294	
2,21	44	1,8237	
2,19	42	1,7567	
2,19	42	1,7567	
2,20	44	1,8320	
2,22	39	1,6092	
2,18	40	1,6807	

Tabulka 7 Pevnost tablet v tahu PAR + PER; LS 3 kN

<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>statistické údaje</b>
2,33	44	1,7273	<b><math>\bar{\sigma}_P = 1,7859</math></b> <b><math>s_P = 0,0570</math></b>
2,35	46	1,7879	
2,36	45	1,7416	
2,33	49	1,9236	
2,31	45	1,7793	
2,31	46	1,8188	
2,35	45	1,7490	
2,33	46	1,8032	
2,32	46	1,8110	
2,34	44	1,7175	

Tabulka 8 Pevnost tablet v tahu PAR + RAM; LS 3 kN

<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>statistické údaje</b>
2,33	56	2,1984	<b><math>\bar{\sigma}_P = 2,1075</math></b> <b><math>s_P = 0,0453</math></b>
2,30	53	2,1047	
2,30	54	2,1475	
2,30	53	2,1077	
2,28	52	2,0801	
2,30	53	2,1017	
2,25	51	2,0763	
2,27	52	2,0923	
2,30	54	2,1444	
2,31	51	2,0223	



Tabulka 9 Pevnost tablet v tahu PRO + PER; LS 3 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,15	37	1,5718	<b><math>\bar{\sigma}_P = 1,5697</math></b> <b><math>s_P = 0,0441</math></b>
2,13	37	1,5866	
2,14	37	1,5792	
2,17	38	1,5995	
2,14	37	1,5792	
2,12	38	1,6372	
2,13	37	1,5866	
2,14	35	1,4938	
2,14	37	1,5792	
2,09	34	1,4837	

Tabulka 10 Pevnost tablet v tahu PRO + RAM; LS 3 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,09	39	1,7044	<b><math>\bar{\sigma}_P = 1,6252</math></b> <b><math>s_P = 0,1323</math></b>
2,18	39	1,6340	
2,15	41	1,7443	
2,12	42	1,8121	
2,10	37	1,6093	
2,15	38	1,6167	
2,08	37	1,6294	
2,06	35	1,5563	
2,10	38	1,6575	
2,13	30	1,2883	

### 7.1.3 Oděr tablet

Tabulka 11 Oděr tablet LUD + LL; LS 3 kN

Tabletovina	m <sub>1</sub> [g]	m <sub>2</sub> [g]	oděr [%]	statistické údaje
LUD + PER	0,9858	0,9777	0,8217	$\bar{\sigma}_{\text{oděr}} = 0,8391$ $S_{\text{oděr}} = 0,0234$
	0,9861	0,9775	0,8721	
	0,9837	0,9756	0,8234	
LUD + RAM	0,9971	0,9889	0,8224	$\bar{\sigma}_{\text{oděr}} = 0,8333$ $S_{\text{oděr}} = 0,0180$
	1,0015	0,9929	0,8587	
	1,0015	0,9933	0,8188	

Tabulka 12 Oděr tablet PAR + LL; LS 3 kN

Tabletovina	m <sub>1</sub> [g]	m <sub>2</sub> [g]	oděr [%]	statistické údaje
PAR + PER	0,9995	0,9918	0,7704	$\bar{\sigma}_{\text{oděr}} = 0,7463$ $S_{\text{oděr}} = 0,0191$
	0,9935	0,9861	0,7448	
	0,9947	0,9875	0,7238	
PAR + RAM	0,9923	0,9844	0,7961	$\bar{\sigma}_{\text{oděr}} = 0,7991$ $S_{\text{oděr}} = 0,0313$
	1,0013	0,9929	0,8389	
	0,9970	0,9894	0,7623	

Tabulka 13 Oděr tablet PRO + LL; LS 3 kN

Tabletovina	m <sub>1</sub> [g]	m <sub>2</sub> [g]	oděr [%]	statistické údaje
PRO + PER	0,9899	0,9837	0,6263	$\bar{\sigma}_{\text{oděr}} = 0,6683$ $s_{\text{oděr}} = 0,0503$
	0,9849	0,9786	0,6397	
	0,9878	0,9805	0,7390	
PRO + RAM	0,9915	0,9875	0,4034	$\bar{\sigma}_{\text{oděr}} = 0,5346$ $s_{\text{oděr}} = 0,0946$
	0,9863	0,9806	0,5779	
	0,9797	0,9736	0,6226	

#### 7.1.4 Doba rozpadu tablet

Tabulka 14 Doba rozpadu tablet LUD + LL; LS 3 kN

Tableta č.	LUD + PER		LUD + RAM	
	DR [s]	statistické údaje	DR [s]	statistické údaje
1	71	$\bar{\sigma}_{\text{DR}} = 52,67$ $s_{\text{DR}} = 9,55$	20	$\bar{\sigma}_{\text{DR}} = 23,00$ $s_{\text{DR}} = 6,61$
2	43		24	
3	59		26	
4	47		12	
5	49		34	
6	47		22	

Tabulka 15 Doba rozpadu tablet PAR + LL; LS 3 kN

Tableta č.	PAR + PER		PAR + RAM	
	DR [s]	statistické údaje	DR [s]	statistické údaje
1	38	$\bar{\sigma}_{DR} = 42,67$ $s_{DR} = 2,75$	10	$\bar{\sigma}_{DR} = 13,67$ $s_{DR} = 3,90$
2	44		12	
3	44		16	
4	40		8	
5	44		18	
6	46		18	

Tabulka 16 Doba rozpadu tablet PRO + LL; LS 3 kN

Tableta č.	PRO + PER		PRO + RAM	
	DR [s]	statistické údaje	DR [s]	statistické údaje
1	162	$\bar{\sigma}_{DR} = 168,33$ $s_{DR} = 4,53$	46	$\bar{\sigma}_{DR} = 44,00$ $s_{DR} = 4,20$
2	170		39	
3	170		52	
4	168		41	
5	164		42	
6	176		44	

### 7.1.5 Doba smáčení a absorpce tablet

Tabulka 17 Doba smáčení a absorpce tablet LUD + LL; LS 3 kN

Tabletovina	t [s]	statistické údaje	m <sub>a</sub> [g]	m <sub>b</sub> [g]	R [%]	statistické údaje
LUD + PER	65	$\bar{\varnothing}_t = 70,00$ $s_t = 4,08$	0,0987	0,1604	62,5	$\bar{\varnothing}_R = 66,80$ $s_R = 7,30$
	75		0,0990	0,1753	77,1	
	70		0,0995	0,1600	60,8	
LUD + RAM	20	$\bar{\varnothing}_t = 20,67$ $s_t = 1,70$	0,1008	0,1585	57,2	$\bar{\varnothing}_R = 53,70$ $s_R = 9,30$
	19		0,1002	0,1412	40,9	
	23		0,1003	0,1634	62,9	

Tabulka 18 Doba smáčení a absorpce tablet PAR + LL; LS 3 kN

Tabletovina	t [s]	statistické údaje	m <sub>a</sub> [g]	m <sub>b</sub> [g]	R [%]	statistické údaje
PAR + PER	198	$\bar{\varnothing}_t = 188,33$ $s_t = 13,67$	0,1004	0,1715	70,8	$\bar{\varnothing}_R = 81,80$ $s_R = 8,20$
	198		0,1003	0,1911	90,5	
	169		0,0991	0,1824	84,1	
PAR + RAM	23	$\bar{\varnothing}_t = 24,33$ $s_t = 2,62$	0,0993	0,1676	68,8	$\bar{\varnothing}_R = 75,35$ $s_R = 7,30$
	22		0,1002	0,1859	85,5	
	28		0,0991	0,1702	71,7	

Tabulka 19 Doba smáčení a absorpce tablet PRO + LL; LS 3 kN

Tabletovina	t [s]	statistické údaje	m <sub>a</sub> [g]	m <sub>b</sub> [g]	R [%]	statistické údaje
PRO + PER	158	$\bar{\sigma}_t = 139,33$ $s_t = 33,72$	0,0992	0,1617	63,0	$\bar{\sigma}_R = 55,50$ $s_R = 6,68$
	168		0,0968	0,1517	56,7	
	92		0,0977	0,1434	46,8	
PRO + RAM	42	$\bar{\sigma}_t = 37,67$ $s_t = 4,19$	0,0997	0,1739	74,4	$\bar{\sigma}_R = 80,63$ $s_R = 14,96$
	32		0,0968	0,1609	66,2	
	39		0,0958	0,1928	101,3	

### 7.1.6 Pórovitost tablet

Tabulka 20 Pórovitost tablet LUD + LL

Tabletovina	h [mm]	d [mm]	H [g/mm <sup>3</sup> ]	Pórovitost [%]
LUD + PER	LS 3 kN	2,17	6,94	9,46
	LS 24 kN	1,96	6,95	
LUD + RAM	LS 3 kN	2,20	6,95	11,43
	LS 24 kN	1,95	6,95	

Tabulka 21 Pórovitost tablet PAR + LL

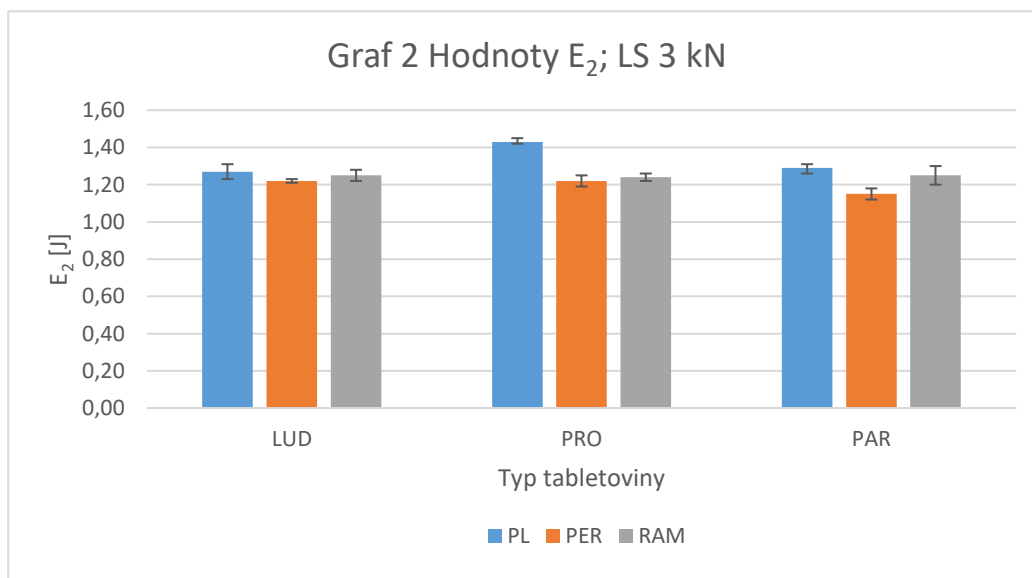
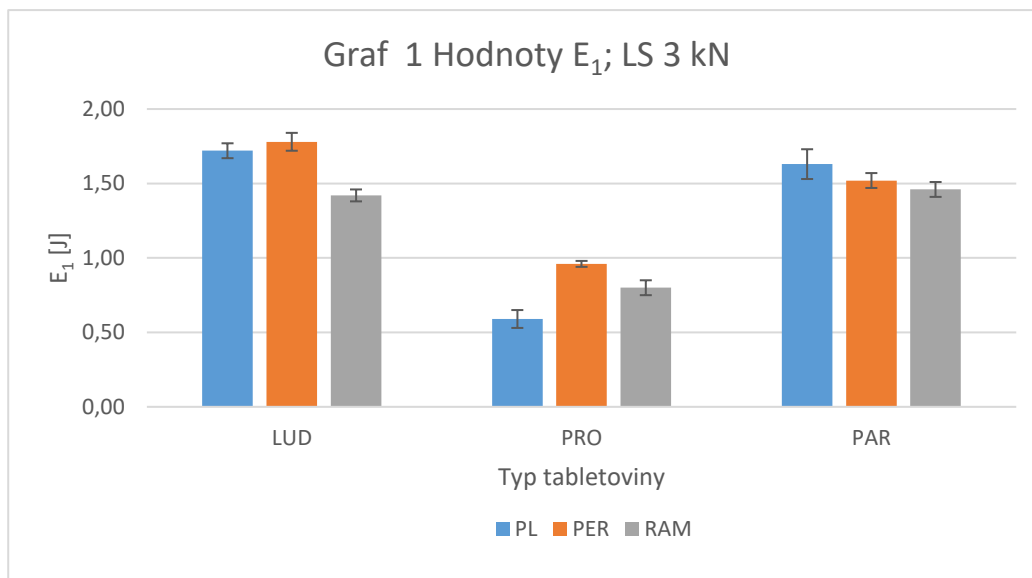
Tabletovina	h [mm]	d [mm]	H [g/mm <sup>3</sup> ]	Pórovitost [%]
PAR + PER	LS 3 kN	2,33	6,97	15,27
	LS 24 kN	1,97	6,98	
PAR + RAM	LS 3 kN	2,29	6,97	15,80
	LS 24 kN	1,94	6,95	

Tabulka 22 Pórovitost tablet PRO + LL

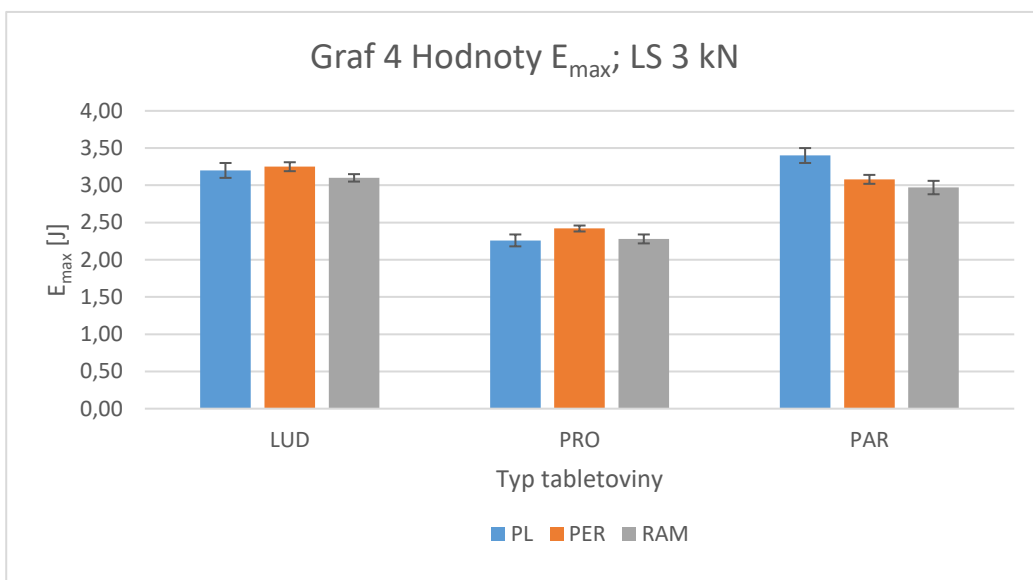
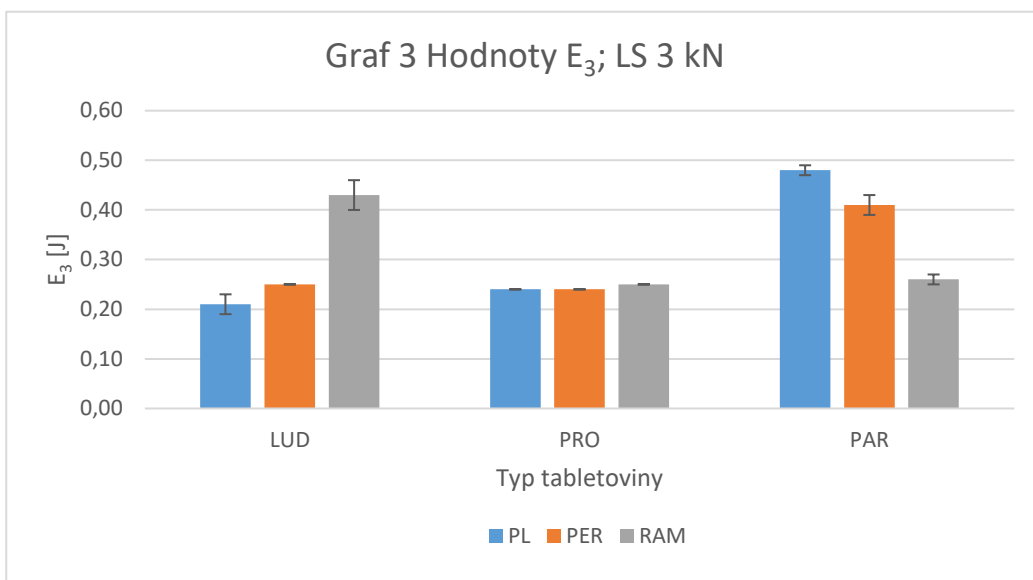
Tabletovina		h [mm]	d [mm]	H [g/mm <sup>3</sup> ]	Pórovitost [%]
<b>PRO + PER</b>	LS 3 kN	2,14	6,97	0,0012	9,63
	LS 24 kN	1,93	6,97	0,0014	
<b>PRO + RAM</b>	LS 3 kN	2,12	6,96	0,0012	7,11
	LS 24 kN	1,96	6,97	0,0013	

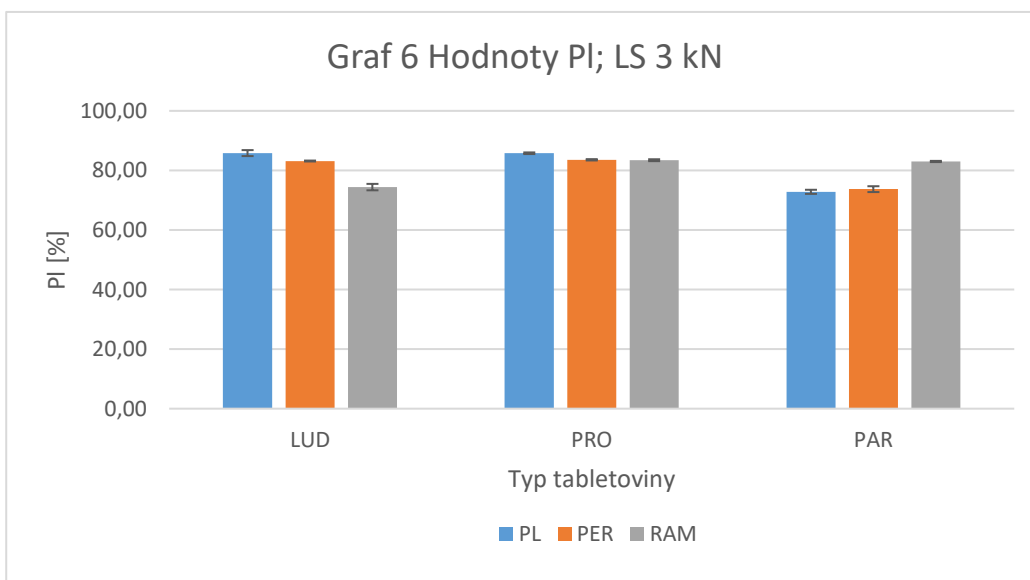
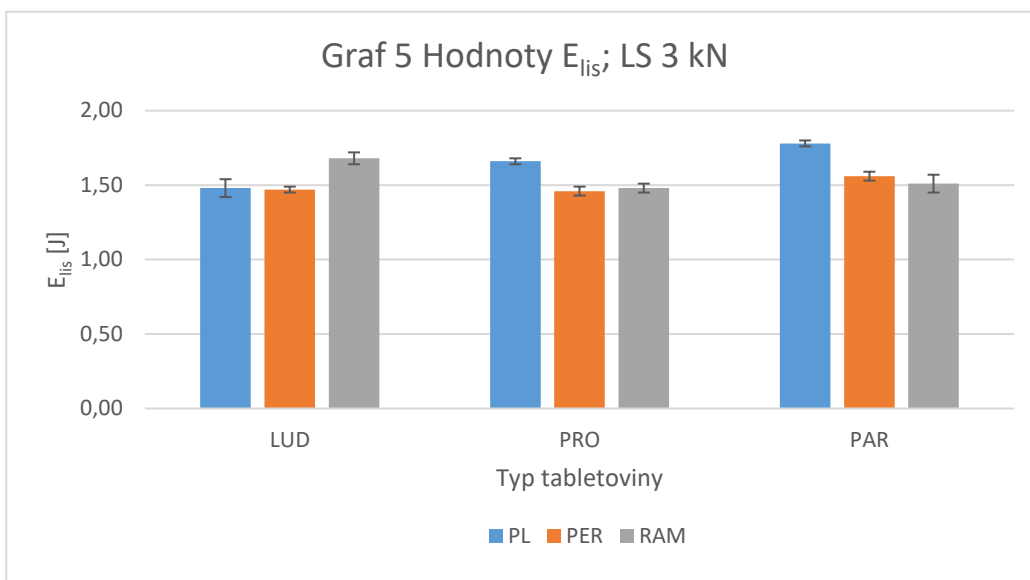
## 7.2 Grafy

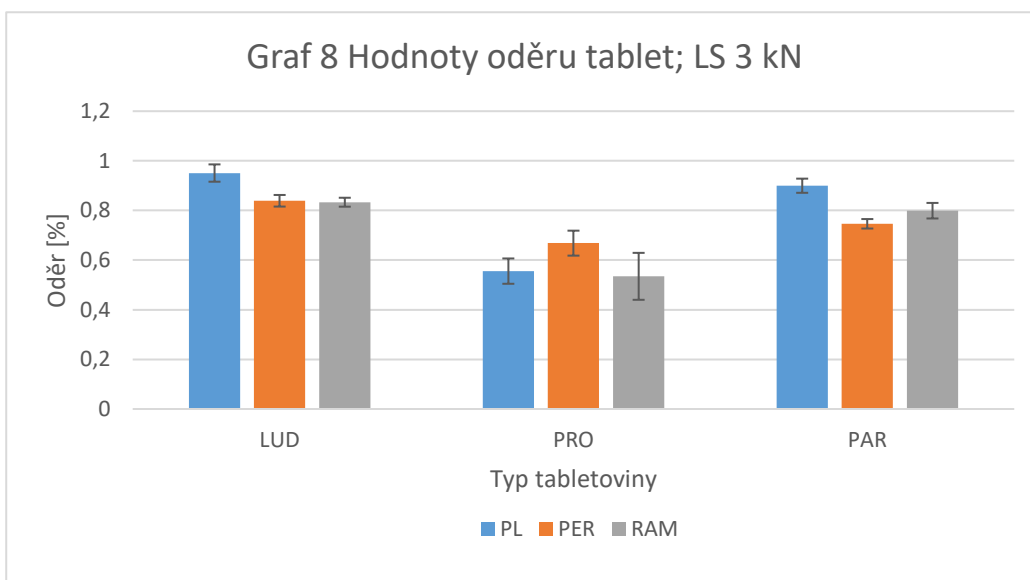
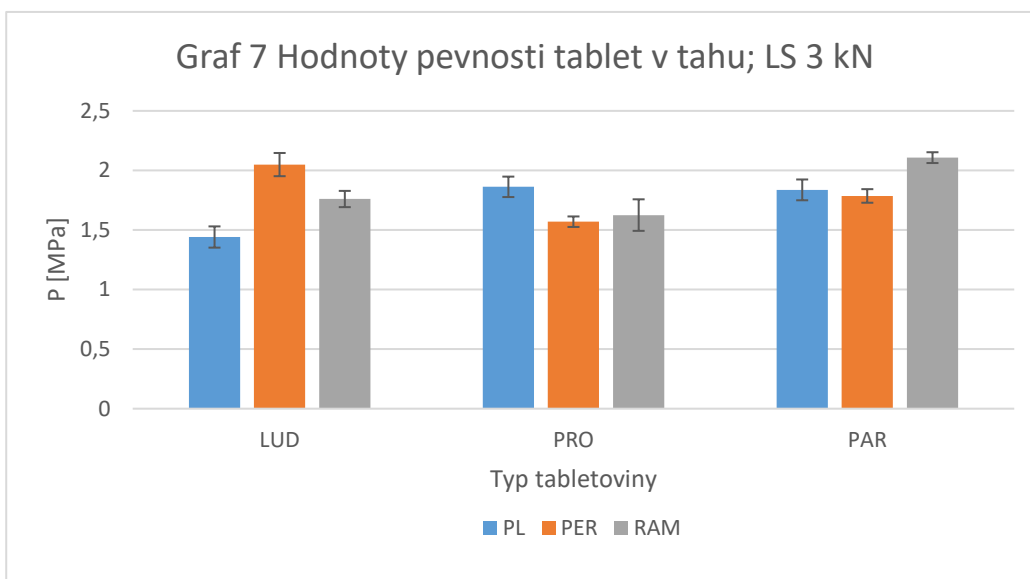
V grafech jsou pro porovnání uvedeny hodnoty placebo tablet, které jsou převzaty z diplomové práce Kateřiny Jáglové <sup>53</sup>.



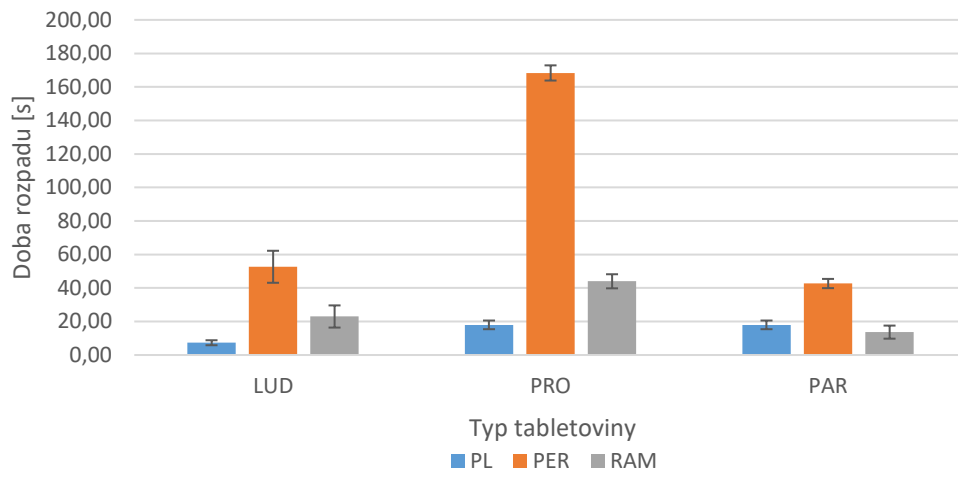








Graf 9 Hodnoty doby rozpadu tablet; LS 3 kN



## 8 Diskuze

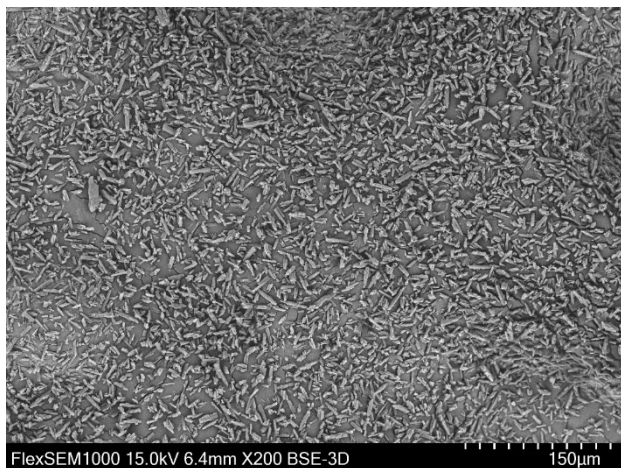
Cílem práce bylo studium vlivu typu směsného suchého pojiva na lisovatelnost přímo lisovatelných tabletovin a vlastnosti tablet dispergovatelných v ústech s léčivými ramipril a perindopril. Jako směsná suchá pojiva byly použity látky Ludiflash<sup>®</sup>, Prosolv<sup>®</sup> ODT G2, Pardeck<sup>®</sup> ODT. Spolu se směsnými suchými pojivy byly součástí tabletovin sladidlo sukralosa a mazadlo stearan hořečnatý v koncentraci 1 %. Léčiva v tabletovině byla v koncentraci 10 %, tedy v dávce 10 mg. Celkově bylo připraveno 6 tabletovin. Tablety byly připravovány metodou přímého lisování při lisovací síle 3 kN. Pro stanovení pórovitosti byla z každé tabletoviny vylisována 1 tableta při síle 24 kN. Při této síle bylo zjištěno pomocí skenovací elektronové mikroskopie (SEM), že je tableta prakticky bez pórů.

Testovanými parametry byly: energetický profil lisovacího procesu, pevnost tablet v tahu, oděr tablet, doba rozpadu, doba smáčení, absorpce vody a pórovitost tablet. Výsledky práce jsou uvedeny v tabulkách č. 3–22 a grafech č. 1–9.

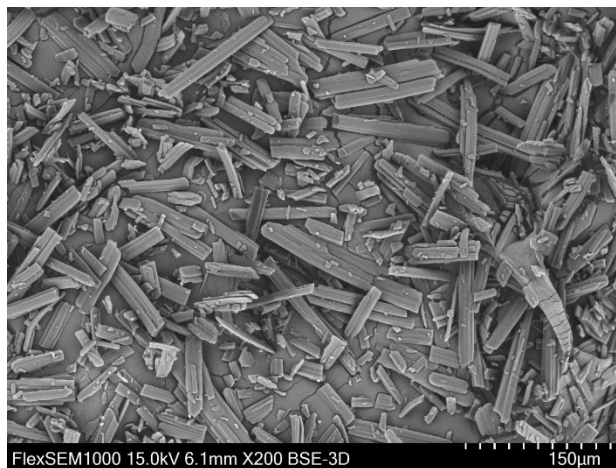
### 8.1 Charakteristika léčiv

V této diplomové práci byla použita antihypertenziva ramipril a perindopril. Tato dvě léčiva se nacházejí v různých BCS (Biopharmaceutics Classification System) třídách. Ramipril se řadí do BCS třídy II a je charakterizován nízkou rozpustností a vysokou permeabilitou.<sup>56, 57</sup> Perindopril se řadí do BCS třídy III, a oproti ramiprilu vykazuje vysokou rozpustnost a nízkou permeabilitu.<sup>58</sup> Pomocí laserové difrakce byla měřena velikost částic. U ramiprilu byly výsledné hodnoty  $D_v(10)$  1,62  $\mu\text{m}$ ;  $D_v(50)$  4,12  $\mu\text{m}$ ;  $D_v(90)$  9,79  $\mu\text{m}$ . U perindoprilu  $D_v(10)$  4,44  $\mu\text{m}$ ;  $D_v(50)$  12,7  $\mu\text{m}$ ;  $D_v(90)$  36,1  $\mu\text{m}$ .

Dále ve spolupráci s Přírodovědeckou fakultou Univerzity Hradec Králové byl pořízeny snímky metodou SEM. Tvar částic léčiv ramipril a perindopril je zobrazen na obr. č. 5 a 6. Částice léčiva ramipril jsou oproti perindoprilu výrazně menší a jehličkovitého tvaru, zatímco perindopril je tvořen většími, protáhlejšími částicemi lištovitěho tvaru s nepravidelným rýhováním.



Obr. 5 Částice ramiprilu, zvětšení 100x



Obr. 6 Částice perindoprilu, zvětšení 100x

## 8.2 Hodnocení energetického profilu lisovacího procesu

Hodnoty energetického lisovacího profilu jsou uvedeny v tabulkách č. 3–4 a znázorněny v grafech č. 1–6. Hodnoty energie předlisování  $E_1$  zobrazuje graf č. 1 při lisovací síle 3 kN. Nejnižší hodnoty  $E_1$  byly naměřeny u tablet, které obsahovaly jako pomocnou látku Prosolv<sup>®</sup> ODT G2, konkrétně Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 s léčivem ramipril. Důvodem je malá velikost částic jak u směsného suchého pojiva Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 ( $D_v(50) 64,4 \mu\text{m}$ )<sup>33</sup>, tak i v případě léčiva ramipril. Malé částice mají tendenci vyplnit snáze prostor v matrici a tím dochází k snížení tření. Dalším možným vysvětlením může být u Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 obsah mikrokrystalické celulózy, která má lubrikační účinek. Spolu s koloidním  $\text{SiO}_2$  se řadí mezi účinné kluzné látky, které napomáhají snížení tření mezi částicemi.<sup>33, 59</sup> Nejvyšší hodnoty  $E_1$  se vyskytovaly u tablet obsahující Ludiflash<sup>®</sup>, konkrétně s léčivem perindopril. Je to dáno tím, že tato pomocná látka má částice nepravidelného charakteru a při lisování dochází k většímu tření.<sup>33</sup>

V případě energie plastické deformace  $E_2$ , kterou znázorňuje graf č. 2, měla při lisovací síle 3 kN nejvyšší hodnotu z placeb tabletovina obsahující Prosolv<sup>®</sup> ODT G2.<sup>53</sup> Důvodem je obsah mikrokrystalické celulózy, která zvyšuje vazebnost plasticky deformovaných částic celulózy.<sup>5, 33</sup> Mezi hodnotami placeb obsahující Ludiflash<sup>®</sup> a Parteck<sup>®</sup> ODT není statisticky významný rozdíl.<sup>53</sup> Po přidání léčiv došlo k poklesu  $E_2$  u všech tabletovin, přičemž vyšší pokles byl v případě účinné látky perindopril, který tak prokázal horší lisovatelnost z důvodu větší velikosti

částic oproti léčivu ramipril. Nejnižší pokles  $E_2$  po přidání léčiva byl u tabletovin obsahující Ludiflash<sup>®</sup> s ramiprilem a Pardeck<sup>®</sup> ODT s ramiprilem, kdy hodnoty energie plastické deformace u obou tabletovin byly stejné – 1,25 J, ani tabletovina obsahující Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 a ramipril nevykazovala statisticky významný rozdíl. Nejvyšší pokles  $E_2$  po přidání léčiva nastal u tabletoviny Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 s oběma léčivy, kdy mezi hodnotami nebyl statisticky významný rozdíl.

Hodnoty energie elastické deformace  $E_3$  znázorňuje graf č. 3. Nejvyšší hodnotu  $E_3$  z placeb má tabletovina obsahující Pardeck<sup>®</sup> ODT.<sup>53</sup> U tabletovin obsahující Ludiflash<sup>®</sup> a Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 není statisticky významný rozdíl mezi hodnotami placeb.<sup>53</sup> Po přidání léčiv došlo v tabletovině obsahující Ludiflash<sup>®</sup> k zvýšení hodnot této energie, více v případě ramiprilu. U tabletovin obsahující Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 došlo po přidání ramiprilu k nepatrnému zvýšení hodnot  $E_3$ , v případě perindoprilu nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl vůči placebo. K významnému snížení hodnot  $E_3$  došlo po přidání léčiv k tabletovině obsahující Pardeck<sup>®</sup> ODT, více u léčiva ramipril.

Graf č. 4 znázorňuje hodnoty  $E_{\max}$  při lisovací síle 3 kN. Tato celková energie lisování je dána součtem energie předlisování  $E_1$ , energie plastické deformace  $E_2$  a energie elastické deformace  $E_3$ .<sup>33, 59</sup> Nejnižší hodnotu  $E_{\max}$  má tabletovina Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 s léčivem ramipril, což souvisí s nejnižší hodnotou energie předlisování  $E_1$ . Nejvyšší hodnotu má tabletovina Ludiflash<sup>®</sup> v kombinaci s perindoprilem, což opět souvisí s hodnotou  $E_1$ , která je nejvyšší ze všech tabletovin s léčivy.

Energii lisování  $E_{\text{lis}}$  znázorňuje graf č. 5 při lisovací síle 3 kN. Energie lisování je dána součtem energie plastické  $E_2$  a elastické deformace  $E_3$ . Nejvyšší hodnotu má tabletovina Ludiflash<sup>®</sup> s léčivem ramipril. Toto je dáno nejvyššími hodnotami energie elastické deformace  $E_3$  ze všech tabletovin. Naopak nejnižší hodnota se vyskytuje u tabletoviny obsahující Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 s perindoprilem, což je dáno nejnižší hodnotou energie elastické deformace  $E_3$ .

Hodnoty plasticity zobrazuje graf č. 6. Plasticita je dána poměrem energie plastické deformace  $E_2$  a součtu energií plastické  $E_2$  a elastické  $E_3$  deformace, tedy  $E_{\text{lis}}$ . Nejnižší hodnotu vykazuje Pardeck<sup>®</sup> ODT s léčivem perindopril. Je to dáno tím,

že se tato pomocná látka deformuje částečně fragmentací z důvodu obsahu granulovaného mannitolu.<sup>59</sup> Vyšší hodnoty plasticity vykazují tabletoviny Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 s oběma léčivy a Ludiflash<sup>®</sup> s perindopilem.

### 8.3 Hodnocení pevnosti tablet v tahu a oděru tablet

Hodnoty pevnosti tablet v tahu při lisovací síle 3 kN jsou uvedeny v tabulkách č. 5–10 a znázorněny v grafu č. 7. U tablet obsahujících Pardeck<sup>®</sup> ODT s léčivem ramipril a Ludiflash<sup>®</sup> s léčivem perindopril jsou hodnoty pevnosti tablet nejvyšší. Toto může souviset s obsahem granulovaného mannitolu, který je součástí Pardeck<sup>®</sup> ODT, a kromě plastické deformace udává vazebnost ještě částečnou fragmentací. Díky tomu dochází k vytvoření nových pevných povrchů, které podporují tvorbu nových vazeb.<sup>5, 33</sup> Nejnižší hodnoty pevnosti tablet v tahu byly zjištěny u tabletovin obsahující Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 (vyjma placebo) s oběma léčivy, kde mezi hodnotami nebyl statisticky významný rozdíl. Vzhledem k přítomnosti obsahu mikrokystalické celulózy u Prosolv<sup>®</sup> ODT G2, která zvyšuje vazebnost deformovaných částic celulózy a zlepšuje lisovatelnost, byla předpokládána nejvyšší pevnost v tahu u této tabletoviny. Toto se projevilo jen u placebo, kdy byly hodnoty pevnosti vysoké stejně jako u placebo s látkou Pardeck<sup>®</sup> ODT<sup>53</sup>. Toto tvrzení odpovídá výsledkům práce Tranová a kol.<sup>59</sup> Pevnost tablet s léčivy byla významně ovlivněna směsným suchým pojivem. U Ludiflash<sup>®</sup> byla nižší pro ramipril, u Pardeck<sup>®</sup> ODT byla nižší pro perindopril a Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 nevykazoval statisticky významný rozdíl mezi hodnotami.

Hodnoty oděru tablet jsou uvedeny v tabulkách č. 11–13 a znázorněny v grafu č. 8. Nejnižší hodnoty oděru vykazoval Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 s léčivem ramipril, jehož hodnoty nebyly statisticky významně rozdílné od stejného SSP v placebo formulaci<sup>53</sup>. Je to dáno tím, že součástí tablet je obsah mikrokystalické celulózy, která zvyšuje mechanickou odolnost tablet. Naopak nejvyšší hodnoty oděru byly zjištěny u tabletovin obsahujících Ludiflash<sup>®</sup> a obě léčiva. V tomto případě už placebo tablety měly nejvyšší oděr<sup>53</sup>. Zjištěným výsledkům odpovídají hodnoty práce Tranová a kol.<sup>33</sup>, kde byla směsná suchá pojiva testována bez léčiv. Během zkoušení oděru tablet nedošlo u žádné testované tablety k rozlomení či jinému



poškození. Hodnoty oděru tablet ze všech tabletovin nepřesáhly 1 % a splnily tedy lékopisný požadavek <sup>55</sup>.

## 8.4 Hodnocení doby rozpadu tablet

Výsledky doby rozpadu jsou uvedeny v tabulkách č. 14–16 a znázorněny v grafu č. 9. Nejkratší dobu rozpadu vykazovala kombinace Pardeck<sup>®</sup> ODT s léčivem ramipril, kde hodnoty doby rozpadu v průměru činily 14 sekund. Obsahem tohoto směsného suchého pojiva je sodná sůl kroskarmelózy, která při kontaktu s vodou bobtná a napomáhá rychlejšímu rozpadu tablety. <sup>23, 25, 26</sup> Dalším možným vysvětlením může být souvislost s krátkou dobou smáčení ( $24,33 \pm 2,62$  s) a zároveň s vysokou porézností (15,80 %), která napomáhá rozpadu tablet. Vzhledem k nejvyšší hodnotě pevnosti tablet byla u kombinace Pardeck<sup>®</sup> ODT + ramipril očekávána vysoká doba rozpadu tablet, což nebylo dokázáno. Toto zjištění vypovídá o tom, že zde není přímá závislost mezi pevností tablet a dobou rozpadu. Nejdelší dobu rozpadu vykazovaly tablety z Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 s léčivem perindopril i přes skutečnost, že tato kombinace vykazovala nejnižší pevnost tablet a perindopril je vysoce rozpustný. V tomto případě činila doba rozpadu v průměru 2 minuty a 48 sekund. Možným vysvětlením této dlouhé doby rozpadu může být i souvislost s dlouhou dobou smáčení. Ale i přes tuto dlouhou dobu rozpadu všechny hodnoty vyhovovaly požadavkům Českého lékopisu 2017 <sup>34</sup> a to je doba rozpadu tablet dispergovatelných v ústech do 3 minut. V práci Tranová a kol. <sup>33</sup> byla také zkoumána doba rozpadu tablet s uvedenými směsnými suchými pojivy, ale výsledky byly odlišné. V této studii, kde hodnocené tablety neobsahovaly léčivo, byla nejdelší doba rozpadu stanovena u tabletovině obsahující Ludiflash<sup>®</sup> a nejkratší doba rozpadu u Prosolv<sup>®</sup> ODT G2. Obecně z léčiv měly kratší dobu rozpadu tablety s ramiprilem než perindoprilem i přes skutečnost, že ramipril má horší rozpustnost.

## 8.5 Hodnocení doby smáčení a absorpce vody

Hodnoty doby smáčení a absorpce vody jsou uvedeny v tabulkách č. 17–19. Doba smáčení je z velké části ovlivněna strukturou, složením tablet a vlastnostmi superrozvolňovačů. <sup>33</sup> Tablety Ludiflash<sup>®</sup> s léčivem ramipril nebo perindopril, vykazovaly kratší dobu smáčení oproti Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 a Pardeck<sup>®</sup> ODT, přičemž formulace Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 s perindoprilem vykazovala kratší dobu smáčení než

Pardeck® ODT, v případě ramiprilu tomu bylo naopak. Možným vysvětlením může být přítomnost krosopovidonu v Ludiflash® a Prosolv® ODT G2, který na sebe váže vodu lépe a má vyšší účinnost než sodná sůl kroskarmelózy obsažená v Pardeck® ODT.<sup>33, 54</sup> Nejdelší dobu smáčení měla tabletovina Pardeck® ODT s léčivem perindopril. Důvodem je přítomnost sodné soli kroskarmelózy, která má horší účinnost než krosopovidon a větší velikost částic perindoprilu. Obecně kratší dobu smáčení měla směsná suchá pojiva v kombinaci s léčivem ramipril i přes skutečnost, že perindopril vykazuje lepší rozpustnost.

Absorpce vody je také závislá na struktuře a na rozpustnosti léčiva i pomocných látek. Nejvyšší absorpci vykazovala tabletovina obsahující Pardeck® ODT s perindoprilem a Prosolv® ODT G2 s léčivem ramipril, mezi hodnotami není statisticky významný rozdíl. V případě tabletoviny obsahující Pardeck® ODT může být zvýšená absorpce způsobena přítomností kroskarmelózy. V případě Prosolv® ODT G2 může být vysoká absorpce vody z důvodu přítomnosti hygroskopické mikrokrystalické celulózy, která kapilárním mechanismem zvyšuje obsah vody v tabletách. Naopak nejnižší absorpce vody byla zjištěna v případě tabletoviny obsahující Ludiflash® s léčivem ramipril. Důvodem může být přítomnost polyvinylacetátu, který má hydrofobní povahu.<sup>33</sup>

## 8.6 Hodnocení pórovitosti tablet

Hodnoty pórovitosti tablet jsou uvedeny v tabulkách č. 20–22. Pórovitost by měla korelovat s dobou smáčení a dobou rozpadu tablet, to znamená, že čím vyšší má tableta pórovitost, tím kratší je doba rozpadu a smáčení. V tomto případě nebylo vždy toto zjištění potvrzeno. Zmíněné tvrzení koresponduje s výsledky práce Tranová a kol.<sup>33</sup> Nejnižší hodnotu pórovitosti má tabletovina obsahující směsné suché pojivo Prosolv® ODT G2 s léčivem ramipril. Důvodem této nízké pórovitosti je nejmenší velikost částic Prosolv® ODT G2 oproti ostatním směsným suchým pojivům a také menší velikost částic léčiva ramipril. Nejvyšší hodnoty pórovitosti s léčivem má směsné suché pojivo Pardeck® ODT s oběma léčivy, neboť obsahuje granulovaný mannitol. Obsahuje tedy největší částice (Dv (50) 161,3 μm) oproti látkám Prosolv® ODT G2 (Dv (50) 64,4 μm) a Ludiflash® (Dv (50) 81,4 μm).<sup>33</sup>

## 9 Závěr

Výsledky práce lze shrnout do následujících bodů:

1. Nejvyšší hodnoty celkové energie lisování  $E_{\max}$  vykazovala tabletovina obsahující Ludiflash<sup>®</sup> v kombinaci s perindoprilem. Naopak nejnižší hodnoty  $E_{\max}$  vykazovala tabletovina Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 s léčivem ramipril. Léčiva snížila hodnoty energie plastické deformace  $E_2$  v případě všech směsných suchých pojiv, nejvíc v případě Prosolv<sup>®</sup> ODT G2. Mezi hodnotami pro formulace s ramiprilem nebyl statisticky významný rozdíl.
2. Léčiva snížila pevnost tablet v tahu pouze v případě Prosolv<sup>®</sup> ODT G2. Nejvyšší hodnotu pevnosti tablet v tahu vykazovala tabletovina Pardeck<sup>®</sup> ODT s léčivem ramipril a Ludiflash<sup>®</sup> s perindoprilem, nejnižší hodnotu Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 s oběma léčivy.
3. Nejvyšší hodnoty oděru tablet vykazoval Ludiflash<sup>®</sup> s oběma léčivy, naopak nejnižší oděr Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 s léčivem ramipril. Hodnoty oděru ze všech formulací splnily lékopisný limit do 1 %.
4. U všech formulací byl splněn lékopisný limit pro dobu rozpadu ODT, tedy do 3 minut. Nejkratší dobu rozpadu měly tablety s Pardeck<sup>®</sup> ODT a léčivem ramipril (14 s), nejdelší dobu rozpadu měly tablety z Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 s léčivem perindopril (2 minuty a 48 sekund). Nebyl prokázán přímý vztah pevnosti tablet s dobou rozpadu. Nejkratší dobu smáčení vykazovaly tablety obsahující Ludiflash<sup>®</sup> s oběma léčivy, naopak nejdelší dobu smáčení vykazoval Pardeck<sup>®</sup> ODT s léčivem perindopril.
5. Nejnižší hodnoty pórovitosti měly tablety z kombinace Prosolv<sup>®</sup> ODT G2 s léčivem ramipril, nejvyšší hodnoty pórovitosti vykazoval Pardeck<sup>®</sup> ODT s oběma léčivy. Hodnoty pórovitosti nekorelovaly s dobou smáčení.
6. Jako nejvhodnější kombinace pro ODT se jeví formulace se směsnými suchými pojivy Pardeck<sup>®</sup> ODT nebo Ludiflash<sup>®</sup> s léčivem ramipril. Tyto tablety mají vhodnou pevnost, oděr, vysokou pórovitost, krátkou dobu rozpadu a vyhovující dobu smáčení.

## 10 Použitá literatura

- 1) **BHOWMIK, D. a et al.** Fast dissolving tablet: an overview. *J. Chem. Pharm. Res.*, 2009, 1(1), 163-177, ISSN 0975-7384.
- 2) **KUMAR, V. D., SHARMA I., SHARMA V.** A comprehensive review on fast dissolving tablet technology. *JAPS*, 2011, 1(5), 50-58, ISSN 2231-3354.
- 3) **HIRANI, J. J., RATHOD D. A., VADALIA K. R.** Orally Disintegrating Tablets: A Review. *Trop. J. Pharm. Res.*, 2009, 8(2), 161-172, ISSN 1596-5996.
- 4) **YAPAR, E. A.** Orally Disintegrating Tablets: An Overview. *JAPS*, 2014, 4(2), 118-125. ISSN 2231-3354.
- 5) **MUŽÍKOVÁ, J., & HOLUBOVÁ, K.** Nová směsná suchá pojiva na bázi laktosy v přímém lisování tablet. *Chem. Lis.*, 2013, 107(1), 66–70, ISSN 1213-7103.
- 6) **DZIEMIDOWICZ, K., LOPEZ F. L., BOWLES B. J., EDWARDS A. J., ERNEST T. B., ORLU M., TULEU C.** Co-Processed Excipients for Dispersible Tablets—Part 2: Patient Acceptability. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 2018, 19(6), 2646–2657, ISSN 1530-9932.
- 7) **JIVRAJ, M., MARTINI L. G. , THOMSON C. M.** An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablet. *Pharm. Sci. Technol. Today*, 2000, 3(2), 58-63, ISSN 1461-5347.
- 8) **DAI, S., XU B., ZHANG Z., YU J., WANG F., SHIA X., QIAO Y.** A compression behavior classification system of pharmaceutical powders for accelerating direct compression tablet formulation design. *Int. J. Pharm.*, 2019, 572, 1-15, ISSN 0378-5173.
- 9) **SEGALE, L., MAGGI L., MACHISTE E. O., CONTI S., CONTE U., GRENIER A., BESSE C.** Formulation design and development to produce orodispersible tablets by direct compression. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 2007, 17(3), 199-203, ISSN 2588-8943.
- 10) **BOLHUIS, G. K., WAARD H. D.** Compaction properties of directly compressible materials. In: **CELIK, M.** *Pharmaceutical Powder Compaction*

Technology. 2. UK, London: Informa health care, 2011, s. 143-204. ISBN 978-1-4200-8917-2.

11) **MCLAUGHLIN, R., BANBURY S., CROWLEY K.** Orally Disintegrating Tablets: The Effect of Recent FDA Guidance on ODT Technologies and Applications. Pharm. Tech., 2009, 5, ISSN 1543-2521.

12) **NAYAK, A. K., MANNA K.** Current developments in orally disintegrating tablet technology. J. Pharm. Educ. Res., 2011, 2(1), 21-34, ISSN 0976-8238.

13) **MUŽÍKOVÁ, J.** Suchá pojiva v přímo lisovaných tabletách. 2019. Habilitační práce. Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova. Dostupné také z: <https://dspace.cuni.cz/handle/20.500.11956/115917>.

14) **CARLIN, B. A. C.** Direct Compression and the Role of Filler-binders. In: AUGSBURGER, L. L. a S. W. HOAG. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets: Volume 2: Rational Design and Formulation. Third edition. New York, London: Informa healthcare, 2008, s. 173-216. ISBN 978-084939015-9.

15) **DARAGHMEH, N., RASHID I., AL OMARI M. M. H., LEHARNE S. A., CHOWDHRY B. Z., BADWAN A.** Preparation and Characterization of a Novel Co-processed Excipient of Chitin and Crystalline Mannitol. AAPS Pharm. Sci. Tech., 2010, 11(4), 1558–1571, ISSN 1530-9932.

16) **BENABBAS, R., SANCHEZ-BALLESTER N. M., BATAILLE B., SHARKAWI T., SOULAIROL I.** Development and pharmaceutical performance of a novel co-processed excipient of alginic acid and microcrystalline cellulose. Powder Technol., 2021, 378(Part A), 576-584, ISSN 0032-5910.

17) **PAWAR, S. B., AHIRRAO S. P. a KSHIRSSAGAR S. J.** Review on novel pharmaceutical coprocessed excipients. Pharma. Resonance, 2019, 2(1), 14-20, ISSN 2581-6136.

18) **GOHEL, M. C. a JOGANI P. D.** A review of co-processed directly compressible excipients. J. Pharm. Pharmaceut. Sci., 2005, 8(1), 76-93, ISSN 1482-1826.

- 19) **ROBLEGG, E., SCHRANK, S., GRIESBACHER, M., RADL, S., ZIMMER, A., KHINAST, J.** Use of the Direct Compression Aid Ludiflash® for the preparation of pellets via wet extrusion/spheronization. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2011, 37(10), 1231-1243, ISSN 1520-5762.
- 20) **BLESSY, J., BISHT, L. K., CHANDY, V.** Ludiflash – A Novel Excipient for Patient Friendly Dosage Form. *RRJoP*, 2017, 7(2), 2230-9861. ISSN 2349-1299.
- 21) **BASF:** Ludiflash®. Technical information. Firm. Lit. 2019, 1-10. Dostupné z: <https://pharma.basf.com/products/ludiflash>.
- 22) **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.
- 23) **OHREM, L., OGNIBENE R.** Is another ODT excipient necessary? *Pharm. Tech.*, 2009, 21(9), 36-43, ISSN 1753-7967.
- 24) **Merck KGaA:** Parteck® ODT Excipient. Firm. Lit. Brochure. 2017, 1-4. Dostupné z: <https://www.sigmaaldrich.com/deepweb/assets/sigmaaldrich/product/documents/370/576/fl1201en-mk.pdf>.
- 25) **HUANG, W. X., DESAI M., TANG Q., YANG R., VIVILECCHIA R. V., JOSHI Y.** Elimination of metformin–croscarmellose sodium interaction by competition. *Int. J. Pharm.*, 2006, 311(1-2), 33-39, ISSN 1873-3476.
- 26) **BOWLES, B. J., DZIEMIDOWICZ, K., LOPEZ, F. L. et al.** Co-Processed Excipients for Dispersible Tablets–Part 1: Manufacturability. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 2018, 19(6), 2598–2609, ISSN 1530-9932.
- 27) **Merck KGaA:** Technical information 100490 Parteck® ODT. 2009, 1-12. Dostupné z: <http://www.phexcom.cn/uploadfiles/2011126103726995.pdf>.
- 28) **GOWDA, V., RITESH M. P., KELLY J. G., RAMTOOLA Z.** Influence of Prosolv and Prosolv: Mannitol 200 direct compression fillers on the physicomechanical properties of atorvastatin oral dispersible tablet. *Pharm. Dev. Technol.*, 2014, 20(4), 394-400. ISSN 1097-9867.

- 29) **HENTZSCHEL, C. M., SAKMANN A., LEOPOLD C. S.** Comparison of traditional and novel tableting excipients: Physical and compaction properties. *Pharm. Dev. Technol.*, 2012, 17(6), 649-653. ISSN 1097-9867.
- 30) **JRS Pharma:** Prosolv<sup>®</sup> ODT G2. Firm. Lit. 1-4. Dostupné z: <https://www.jrspharma.com/pharma-wAssets/docs/brochures/br-prosolv-odt-g2.pdf>.
- 31) **CONCEIÇÃO, J., ADEOYE O., CABRAL-MARQUES H., CONCHEIRO A., ALVAREZ-LORENZO C., LOBO J. M. S.** Orodispersible Carbamazepine/Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin Tablets Obtained by Direct Compression with Five-in-One Co-processed Excipients. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 2020, 21(39), ISSN 1530-9932.
- 32) **HIREMATH, P., NUGURU K., AGRAHARI V.** Chapter 8 - Material Attributes and Their Impact on Wet Granulation Process Performance. In: *Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation: Theory and Practice in a Quality by Design Paradigm*. 2019. Academic Press, s. 263-315. ISBN 9780323481038.
- 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) **KOLEKTIV AUTORŮ.** Český lékopis 2017. Praha: Grada publishing a.s., 2017, 1. díl, s. 993. ISBN 978-80-271-0500-7.
- 35) **NAGAR, P., SINGH K., CHAUHAN I., VERMA M., YASIR M., KHAN A., SHARMA R., GUPTA N.** Orally disintegrating tablets: formulation, preparation techniques and evaluation. *JAPS*, 2011, 1(4), 35-45. ISSN 2231-3354.
- 36) **BHARAWAJ, S. et al.** Orally Disintegrating Tablets: A Review. *Drug Invention Today*, 2010, 2(1), 81-88. ISSN 0975-7619.
- 37) **SHUKLA, D., CHAKRABORTY S., SINGH S., MISHRA B.** Mouth Dissolving Tablets II: An Overview of Evaluation Techniques. *Sci. Pharm.*, 2009, 77(2), 327-341, ISSN 2218-0532.

- 38) **MANIVANNAN, R.** Oral Disintegrating Tablets: A Future Compaction. *IJPRD*, 2009, 1(10), 1-10. ISSN 0974-9446.
- 39) **KHAN, T. et al.** An Approach For Rapid Disintegrating Tablet: A Review. *IJPRD*, 2011, 3(3), 170-183. ISSN 0974-9446.
- 40) **ABAY, F. B., UGURLU T.** Orally Disintegrating Tablets: A Short Review. *J. Pharm. Drug Devel.*, 2015, 3(3), 1-8. ISSN 2348-9782.
- 41) **KRAEMER, J., GAJENDRAN J., GUILLOT A., SCHICHEL J., TUERELI A.** Dissolution testing of orally disintegrating tablets. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2012, 64(7), 911-918. ISSN 2042-7158.
- 42) **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.
- 43) **COMOGLU, T., OZYILMAZ E. D.** 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.
- 44) **WAGH, M. A., DILIP K. P., SALUNKHE K. S., CHAVAN N. V., DAGA V. R.** Techniques used in orally disintegrating drug delivery system. *Inter. J. Drug Delivery* 2, 2010, 2(2), 98-107. ISSN 0975-0215.
- 45) **BANDARI, S., MITTAPALLI R. K., GANNU R., RAO Y. M.** Orodispersible tablets: An overview. *Asian J. Pharm.*, 2008, 2(1), 1-10. ISSN 1998-409X.
- 46) **PANDEY, P., DAHIYA M.** Oral Disintegrating Tablets: A Review. *IJPRR*, 2016, 5(1), 50-62. ISSN 2278-6074.
- 47) **RABIŠKOVÁ, M., VETCHÝ D.** Orálně dispergovatelné tablety. *Prakt. lékáren.*, 2007, 3(4), 181-183, ISSN 1801-2434.
- 48) **KEAN, E. A., ADELEKE O. A.** Orally disintegrating drug carriers for paediatric pharmacotherapy. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2023, 182, 1-15. ISSN 0928-0987.
- 49) **Echemi:** Perindopril. Product description [online]. [cit. 2022-12-22]. Dostupné z: <https://www.echemi.com/produce/pr2205252576-perindopril.html>



- 50) **ChemSrc:** Ramipril. Product description [online]. [cit. 2022-12-22]. Dostupné z: [https://www.chemsrc.com/en/cas/87333-19-5\\_245293.html](https://www.chemsrc.com/en/cas/87333-19-5_245293.html)
- 51) **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.
- 52) **MUŽÍKOVÁ, J., a kol.** Speciální praktická cvičení z farmaceutické technologie. Univerzita Karlova, Karolinum. 2019; s. 28. ISBN 978-80-246-4274-1.
- 53) **JÁGLOVÁ, K.** Studium vlivu typu směsného suchého pojiva na vlastnosti tablet dispergovatelných v ústech s léčivý domperidon a lisinopril. Hradec Králové, 2022. Diplomová práce. Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova.
- 54) **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.
- 55) **KOLEKTIV AUTORŮ.** Český lékopis 2017, Praha: Grada publishing a.s., 1. díl, 2017, s. 382. ISBN 978-80-271-0500-7
- 56) **SINGH, M. K., POOJA D., KULHARI H., JAIN S. K., SISTLA R., CHAUHAN A. S.** Poly (amidoamine) dendrimer-mediated hybrid formulation for combination therapy of ramipril and hydrochlorothiazide. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2017, 96, 84-92. ISSN 1879-0720.
- 57) **MADHAVI, K., SHIKHA A., YADAV J. K.** Self Nano Emulsifying Drug Delivery System Of Ramipril: Formulation And In Vitro Evaluation. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, 2016, 8(4), 291-296. ISSN 0975-1491.
- 58) **ÖLÇER, M., İNCE İ., KARASULU E.** Development and in vitro/in vivo evaluation of immediate release perindopril tablets. *Pharm. Tech. Dev.*, 2014, 20(6), 684-693. ISSN 1097-9867.
- 59) **TRANOVÁ, T., LOSKOT J., NAVRÁTIL O., BRNIAK W., MUŽÍKOVÁ J.** Effect of co-processed excipient type on properties of orodispersible tablets containing captopril, tramadol, and domperidone. *Int. J. Pharm.*, 2023, 636, 1-11. ISSN 1873-3476.