

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra Farmaceutickej technológie



DIPLOMOVÁ PRÁCA

**Štúdium tabletovín a tablet z koprosesaného suchého spojiva na
báze cukorných alkoholov a mikrokryštalickej celulózy.**

Study of tableting materials and tablets from co-processed dry binder
based on mannitol and microcrystalline cellulose.

Hradec Králové 2024

Iveta Vnučáková

Prehlásenie

„Čestne prehlasujem, že táto práca je mojím pôvodným autorským dielom. Všetka použitá literatúra a ďalšie zdroje, z ktorých som pri vypracovaní čerpala, sú uvedené v zozname použitej literatúry a v práci sú riadne citované. Práca nebola použitá k získaniu iného alebo rovnakého titulu.“

V Hradci Králové, dňa 5.5.2024

Iveta Vnučáková

Pod'akovanie

„Touto cestou by som sa chcela poďakovať pani doc. PharmDr. Jitke Mužíkovej, Ph.D. za jej odborné vedenie, cenné rady, príjemnú spoluprácu, čas a trpezlivosť pri vypracovaní tejto diplomovej práce. Taktiež by som sa rada poďakovala Mgr. Thao Tranovej za jej ochotu a pomoc v laboratóriu a pánovi Mgr. Jánovi Loskotovi, Ph.D. z Prírodovedeckej fakulty Univerzity Hradec Králové za poskytnutie snímok mikroštruktúry tabliet.“

OBSAH

1	ABSTRAKT, ABSTRACT	5
2	ZADANIE	7
3	ZOZNAM SKRATIEK.....	8
4	ÚVOD.....	10
5	TEORETICKÁ ČASŤ	11
5.1	Perorálne tablety dispergovateľné v ústach.....	11
5.1.1	Metódy prípravy.....	13
5.1.1.1	Priame lisovanie	16
5.1.2	Koprocessované suché spojivá.....	22
5.1.2.1	F-MELT®	23
6	EXPERIMENTÁLNA ČASŤ.....	25
6.1	Použité suroviny.....	25
6.2	Použité prístroje	26
6.3	Použité metódy.....	28
6.3.1	Príprava tabletovín	28
6.3.1.1	Tabletoviny pre priame lisovanie	28
6.3.1.2	Granulované tabletoviny	29
6.3.2	Meranie veľkosti častíc tabletovín	30
6.3.3	Hodnotenie toku tabletovín	30
6.3.3.1	Hodnotenie sypnosti	30
6.3.3.2	Hodnotenie sypnej hustoty a hustoty po sklepaní	31
6.3.4	Lisovanie tabliet.....	32
6.3.5	Energetické hodnotenie lisovacieho procesu.....	33
6.3.6	Pevnosť tabliet v ťahu.....	35
6.3.7	Oder tabliet	35
6.3.8	Pórovitosť tabliet.....	36
6.3.9	Doba rozpadu tabliet.....	36
6.3.10	Doba zmáčania a absorpcie vody	37
6.3.11	Štatistické vyhodnotenie výsledkov	37
7	VÝSLEDKY	38

7.1	Tabuľky.....	38
7.1.1	Hodnotenie veľkosti častíc	38
7.1.2	Hodnotenie tokových vlastností.....	39
7.1.3	Energetické hodnotenie lisovacieho procesu.....	42
7.1.4	Pevnosť tabliet v ťahu.....	43
7.1.5	Oder tabliet	46
7.1.6	Pórovitosť tabliet.....	47
7.1.7	Doba rozpadu tabliet.....	48
7.1.8	Doba zmáčania a absorpcie vody	49
7.2	Grafy.....	50
8	DISKUSIA	61
8.1	Hodnotenie tokových vlastností.....	62
8.2	Hodnotenie energetického lisovacieho profilu	62
8.2.1	Tablety s domperidonom.....	62
8.2.2	Tablety s ibuprofénom	64
8.3	Hodnotenie pevnosti v ťahu a oderu tabliet.....	66
8.3.1	Tablety s domperidonom.....	66
8.3.2	Tablety s ibuprofénom	67
8.4	Hodnotenie doby rozpadu, zmáčania, absorpcie vody a pórovitosti tabliet.....	68
8.4.1	Tablety s domperidonom.....	68
8.4.2	Tablety s ibuprofénom	69
9	ZÁVER	73
10	ZOZNAM TABULIEK.....	75
11	ZOZNAM GRAFOV	76
12	POUŽITÁ LITERATÚRA.....	77

1 ABSTRAKT, ABSTRACT

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutická technológia
Školiteľ: doc. PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.
Študent: Iveta Vnučáková

Názov diplomovej práce: Štúdium tabletovín a tabliet z koprocesovaného suchého spojiva na báze cukorných alkoholov a mikrokryštalickej celulózy.

Táto diplomová práca sa zaoberá štúdiom tabletovín a perorálnych tabliet dispergovateľných v ústach obsahujúcich koprocesované suché spojivo F-melt[®] typ M s liečivami domperidon a ibuprofén. Súčasťou všetkých formulácií je aj sladidlo sukralóza v koncentrácii 1 %. U placebo tabliet a priamo lisovaných tabliet je pridané mazadlo v koncentrácii 1 %, u granulátov je mazadlo v koncentrácii 1,5 %. Formulácie s domperidonom obsahujú stearan horečnatý a tablety sú lisované pri lisovacej sile 3 kN, zatiaľ čo formulácie s ibuprofénom lisované pri lisovacej sile 5 kN obsahujú stearyl fumarát sodný. Hodnotenú sú tokové vlastnosti tabletovín, energetický profil lisovacieho procesu, pevnosť tabliet v ťahu, oder, pórovitosť, doba rozpadu tabliet a taktiež doba zmáčania a absorpcie vody.

Najvyššiu celkovú energiu lisovania (E_{max}) vykazovali placebo tablety. Vplyvom liečiv aj granulácie sa E_{max} znížila. Najvyššiu pevnosť tablet v ťahu dosahovali placebo tablety F-melt[®]. Obe liečivá pevnosť znížili, ibuprofén výraznejšie. Oder tabliet koreloval s hodnotami pevnosti tabliet v ťahu. Liečivá hodnotu oderu zvýšili. Všetky formulácie s domperidonom splnili limit do 1 %. V prípade ibuprofenu oder priamo lisovaných tabliet presahoval limit a u granulátu boli hodnoty oderu na limite. Najkratšiu dobu rozpadu a zmáčania dosahovali placebo tablety F-melt[®]. Obe liečivá tieto hodnoty predĺžili, vplyv ibuprofenu bol výraznejší. Všetky formulácie s domperidonom splnili odporúčanie FDA a rozpadli sa do 30 sekúnd. V prípade ibuprofenu priamo lisovaná formulácia aj granulát presiahli limit Európskeho liekopisu doby rozpadu do 3 min. Koprocesované suché spojivo F-melt[®] sa javí ako najvhodnejšie pre výrobu ODT s liečivom domperidon, oproti v minulosti testovaným Ludiflash[®], Pardeck[®] ODT a Prosolv[®] ODT.

ABSTRACT

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Pharmaceutical Technology

Mentor: Assoc. Prof. PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.

Student: Iveta Vnučáková

Title of Thesis: Study of tableting materials and tablets from co-processed dry binder based on mannitol and microcrystalline cellulose.

This thesis deals with the study of tableting materials and orally dispersible tablets containing co-processed dry binder F-melt[®] type M with the drugs domperidone and ibuprofen. All formulations also include the sweetener sucralose in a concentration of 1 %. For placebo tablets and directly pressed tablets, lubricant is added in a concentration of 1%, for granules the lubricant is in a concentration of 1.5%. Domperidone formulations contain magnesium stearate and the tablets are compressed at the compression force of 3 kN and ibuprofen formulations compressed at a compression force of 5 kN contain sodium stearyl fumarate. The flow properties of tablets, the energy profile of compression process, tensile strength, friability, porosity, disintegration time, as well as the time of wetting and water absorption are evaluated.

Placebo tablets showed the highest total compression energy (E_{max}). Due to the influence of drugs and granulation, E_{max} decreased. The highest tablet tensile strength was achieved by F-melt[®] placebo tablets. Both drugs reduced the strength, ibuprofen more significantly. Tablet friability correlated with tablet tensile strength. The drugs increased value of friability increased. All formulations with domperidone met the limit up to 1%. In the case of ibuprofen, the friability of directly compressed tablets exceeded the limit, and the friability of granulated tablets was at the limit. Placebo F-melt[®] tablets showed the shortest disintegration and wetting time. Both drugs prolonged these values, the effect of ibuprofen was more significant. All domperidone formulations met the FDA recommendation and disintegrated within 30 seconds. In the case of ibuprofen, both the directly compressed formulation and the granulated formulation exceeded the European Pharmacopoeia limit of a disintegration time of up to 3 min. The co-processed dry binder F-melt[®] appears to be the most suitable for the production of ODT with the drug domperidone, compared to the previously tested Ludiflash[®], Pardeck[®] ODT and Prosolv[®] ODT G2.

2 ZADANIE

Cieľom tejto diplomovej práce bolo štúdium lisovateľnosti priamo lisovateľných tabletovín a vlastnosti tabliet dispergovateľných v ústach z koprocesovaného suchého spojiva F-melt® typu M. Tabletoviny ďalej obsahovali pomocné látky sladidlo sukralózu v koncentrácii 1 % a mazadlo stearan horečnatý alebo stearylfumarát sodný v koncentrácii 1 % (placebo tabletoviny a priamo lisovateľné tabletoviny) alebo 1,5 % (granuláty). Použité liečivá vo formuláciách boli domperidon a ibuprofén. Ďalším cieľom bolo porovnať nami študované priamo lisovateľné formulácie s obsahom F-meltu® typu M s obdobnými formuláciami obsahujúcimi rovnaké liečivá, ale iné koprocesované suché spojivá, ktoré boli hodnotené v predchádzajúcich diplomových prácach.

U tabletovín boli hodnotené tokové vlastnosti a lisovateľnosť energetickým profilom lisovacieho procesu. Testované vlastnosti tabliet boli pevnosť v ťahu, oder, pórovitosť, doba rozpadu, doba zmáčania a absorpcie vody.

3 ZOZNAM SKRATIEK

d	[mm]	priemer tablety
DOM		domperidon
DR	[s]	doba rozpadu tabliet
d_{v10} , d_{v50} , d_{v90}	[μm]	objemová distribúcia
E_1	[J]	energia predlisovania
E_2	[J]	energia plastickej deformácie
E_3	[J]	energia elastickej deformácie
E_{lis}	[J]	energia lisovania
E_{max}	[J]	celková energia lisovacieho procesu
F	[N]	deštrukčná sila
FM		F-melt [®] typ M
FM DOM		priamo lisovateľná tabletovina s domperidonom
FM DOM G		granulovaná tabletovina s domperidonom
FM IBU		priamo lisovateľná tabletovina s ibuprofénom
FM IBU G		granulovaná tabletovina s ibuprofénom
FM PL DOM		placebo k tabletovine s domperidonom
FM PL IBU		placebo k tabletovine s ibuprofénom
G		granulát
h	[mm]	výška tablety
HP		Hausnerov pomer
IBU		ibuprofén
IS	[%]	index stlačiteľnosti
LS	[kN]	lisovacia sila
LUD		Ludiflash [®]
m	[g]	hmotnosť (navážka)
m_1	[g]	hmotnosť tabliet pred oderom
m_2	[g]	hmotnosť tabliet po odere
m_a	[g]	hmotnosť tablety pred zmáčaním
m_b	[g]	hmotnosť tablety po zmáčaní
MgSt		stearan horečnatý

ODT		perorálne tablety dispergovateľné v ústach
P	[MPa]	pevnosť tabliet v ťahu
PAR		Pardeck® ODT
Pl	[%]	plasticita
PL		placebo
PRO		Prosolv® ODT G2
R	[%]	absorpcia vody
s		smerodajná odchýlka priemeru hodnôt
StFNa		stearylfumarát sodný
Su		sukralóza
t	[s]	čas
V ₀	[ml]	sypný objem
V ₁₂₅₀ = V _f	[ml]	objem po sklepaní
ρ	[g/cm ³]	hustota tablety
ρ _{syp}	[g/ml]	sypná hustota
ρ _{setr}	[g/ml]	hustota po sklepaní
Ø		priemerná hodnota

4 ÚVOD

Priame lisovanie je najekonomickejšia a najproduktívnejšia metóda výroby tabliet. Ak je možné ju použiť je voľbou číslo jedna. Základnou pomocnou látkou tabletoviny pre priame lisovanie je suché spojivo, ktoré plní zároveň funkciu plniva aj spojiva. Na tieto látky sú kladené pomerne vysoké požiadavky, čo sa týka sypnosti a lisovateľnosti, nízkej citlivosti na mazadlá, ale taktiež dilučného potenciálu, čo je schopnosť poňať čo najväčšie množstvo liečivej látky.

Vyšším vývojovým stupňom suchých spojív sú koprocesované suché spojivá, ktoré vo svojej monočasticovej štruktúre obsahujú viac pomocných látok. Tieto pomocné látky sa vzájomne dopĺňajú, ako v zlepšení kvality sypnosti a lisovateľnosti, tak aj vo funkčnosti. Spojenie viacerých pomocných látok s rôznou funkciou v tabletovine je vhodné využiť napríklad pri tabletovinách na výrobu perorálnych tabliet dispergovateľných v ústach (ODT), v ktorých musí byť vždy prítomné suché spojivo, ale taktiež superrozvoľňovadlo. Niektoré koprocesované suché spojivá majú vo svojom zložení aj iné pomocné látky, ako napríklad nami študovaný F-melt[®] typu M, ktorý obsahuje viac suchých spojív, superrozvoľňovadlo krospondon a klznú látku Neusilin[®], čo je hlinitokremičitan horečnatý. Obsiahnuté suché spojivá sú cukorné alkoholy D-mannitol, xylitol a mikrokryštalická celulóza. Cukorné alkoholy sú nositeľmi benefitov pre ODT, a to sladkej chuti a chladivého pocitu v ústach, ktorý vzniká behom rozpadu tablety. Doba rozpadu týchto tabliet musí byť podľa Európskeho liekopisu do 3 min¹, podľa odporúčania FDA dokonca do 30 s.² Tieto tablety sú vhodné pre deti, geriatrických pacientov, pacientov po chemoterapiách, prípadne na cesty, pretože sa nemusia zapíjať. Rozpadajú sa priamo v ústach behom niekoľkých sekúnd. Účinok liečiva nastupuje omnoho rýchlejšie než pri iných pevných liekových formách. Ďalšou výhodou je, že liečivo nepodlieha „first pass“ efektu v pečeni. Do týchto tabliet je teda vhodné zakomponovať liečivá pre akútny účinok, ako sú analgetiká, antiemetiká, antiepileptiká a podobne.

Štúdium tabletovín a tabliet s koprocesovaným spojivom F-melt[®] typu M a liečivami domperidon a ibuprofén sa stalo náplňou tejto diplomovej práce.

5 TEORETICKÁ ČASŤ

5.1 Perorálne tablety dispergovateľné v ústach

Tablety sú najfrekvencovanejšia lieková forma, ktorá tvorí viac ako 80 % všetkých liekových foriem. Hlavnými dôvodmi ich stálej popularity je ich relatívne jednoduchá výroba umožňujúca dokonalú automatizáciu, presné dávkovanie a vysoká stabilita v porovnaní s tekutými a polotuhými prípravkami.³

Perorálne tablety dispergovateľné v ústach (Tabulettae perorales pro dispersione), inak nazývané aj orálne dispergovateľné tablety (ODT) sú na trhu už viac ako 20 rokov a sa vyvinuli zo sublinguálnych a bukálnych tabliet či pastiliek.⁴⁻⁷ Sú definované ako neobalené tablety, ktoré sa po vložení do ústnej dutiny rýchlo dispergujú ešte pred ich prehltnutím.^{4,6,8} Táto pevná lieková forma sa na jazyku po kontakte so slinami disperguje v ústach bez nutnosti žuvania a zapíjania vhodnou tekutinou.^{7,9,10} Doba rozpadu ODT stanovená Európskym liekopisom je najviac 3 minúty.^{1,5} Vo všeobecnosti sa čas rozpadu pre ODT pohybuje od niekoľkých sekúnd do približne 1 minúty.^{5,8,11-13} Behom rozpadu tablety sa uvoľňuje účinná látka, ktorá sa niekedy resorbuje už v ústnej dutine, v hltane či pažeráku a rýchlejšie tak prestupuje do krvného obehu. Keďže sa liečivo čiastočne absorbuje už v tejto časti gastrointestinálneho traktu, čiastočne dochádza aj k obídeniu metabolickej transformácie liečiva v pečeni a tým sa zvýši biologická dostupnosť liečiva. To má za následok rýchlejší nástup účinku.^{5,7,10,14,15} Táto formulácia odstraňuje všetky problémy spojené s prehĺtaním tabliet pri úplnom zachovaní ich liečebných vlastností.¹⁰ Pre rýchly rozpad v ústnej dutine bez nutnosti žuvania a zapíjania tekutinou, nepotrebnosť koordinácie s prehltnutím ako aj pre rýchly nástup účinku sa ODT môžu uplatniť ako pohotovostné lieky, ktoré môže pacient kedykoľvek v prípade potreby užiť.^{6,9}

ODT by mali mať niektoré ideálne vlastnosti, ktorými sa odlišujú od tradičných liekových foriem:^{8,10,12,16-19}

- musia sa a rozptýliť v ústach bez príjmu tekutín v priebehu niekoľkých sekúnd
- po perorálnom podaní by mali zanechávať v ústach príjemný pocit a minimálne alebo žiadne zvyšky

- taktiež by mali byť vysoko stabilné, odolné proti vlhkosti a mechanickým vplyvom, čo umožňuje bezpečné uchovávanie
- aj napriek tomu, že priemer tabliet je relatívne menší, musia poňať potrebnú dávku liečiva
- konečné postupy výroby a balenia ODT by nemali vyžadovať mimoriadne náklady

Ideálne liečivo pre ODT formuláciu by malo minimálne ovplyvňovať vlastnosti tablety. Je dobre rozpustné vo vode a vyskytuje sa v čiastočne neionizovanej forme pri pH ústnej dutiny. Je schopné difúzie a dokáže prenikať ústnou mukózou či epitelom hornej časti gastrointestinálneho traktu. Keďže sa táto lieková forma disperguje v ústach, liečivé látky používané pri príprave by mali byť kompatibilné s pomocnými látkami maskujúcimi chuť a nemali by mať horkú alebo inak nepríjemnú chuť, ktorú nie je možné zamaskovať pomocnými látkami. Liečivo musí mať vhodnú veľkosť častíc. Príliš veľké častice by mohli zanechávať nepríjemný pocit v ústach pripomínajúci piesok.^{5,7,8,10,20} Do týchto liekových foriem sú transformované predovšetkým liečivá zo skupiny antimigreník, antipsychotík, antidepresív, neuroleptík, antiemetík, antihistaminík.^{6,7,9,10,19,21}

ODT sú preferované u pacientov, ktorí trpia ťažkosťami pri prehĺtaní (dysfágiou), u detí a seniorov, u pacientov s vracaním, nauzeou alebo kinetózou alebo pri epizódach kašľa. Výhodou môže byť aj použitie v prípadoch, kedy nie je k dispozícii tekutina na zapitie, napríklad pri cestovaní.^{5,7,8,9,10}

Táto lieková formulácia je nevhodná pre pacientov so zníženou sekréciou slín, ktorá je charakteristická pri Sjögrenovom syndróme alebo pri užívaní anticholinergných či iných liečiv, ktoré negatívne ovplyvňujú prehĺtanie.^{7,8} V tabuľke č. 1 je uvedené zhrnutie výhod a nevýhod perorálnych tabliet dispergovateľných v ústach.

Tabuľka č. 1 – Výhody a nevýhody ODT ^{9,16–18,22–24}

VÝHODY	NEVÝHODY
<ul style="list-style-type: none"> · rýchle dispergovanie v ústnej dutine pred prehĺtnutím · možno užiť kedykoľvek a kdekoľvek, netreba zapiť vodou · príjemný pocit v ústach · lepšia compliance pacienta · rýchlejšie vstrebávanie · rýchly nástup účinku · vyššia biologická dostupnosť · presnejšie dávkovanie v porovnaní s tekutými formami 	<ul style="list-style-type: none"> · sú hygroskopické · nutné uchovávanie na suchom mieste · špeciálne balenie pre správnu stabilizáciu a bezpečnosť stabilného produktu

5.1.1 Metódy prípravy

Metódy prípravy tabliet, ktoré sa dispergujú v ústach môžeme rozdeliť do dvoch skupín a to konvenčné a patentové technológie.¹⁷ Medzi konvenčné technológie patrí priame lisovanie, lyofilizácia a tvarovanie. Na úpravu tabletoviny pred lisovaním sa môžu použiť pomocné technológie, ako napríklad sprejové sušenie, metóda cukrovej vaty, sublimácia, extrúzia či nanonizácia.¹⁹

PRIAME LISOVANIE

Priame lisovanie predstavuje najjednoduchšiu a nákladovo najefektívnejšiu metódu výroby tabliet. Pri tejto metóde dochádza k priamej kompresii zmesi účinnej farmaceutickej látky a pomocných látok.^{6,19} Patentované technológie založené na priamom lisovaní sú napríklad OraSolv[®], DuraSolv[®], WowTab[®], EasyTec[®], Flasholose[®], OraVescent[®], FlashTab[®].^{6,9,25} Podrobnejší opis tejto metódy je uvedený v kapitole 5.1.1.1 Priame lisovanie.

LYOFILIZÁCIA

Princípom lyofilizačného procesu je odstránenie vody sublimáciou v priebehu mrazového sušenia za zníženého tlaku z vlhkej zmesi liečiva, plniva a iných pomocných látok, ktorá sa plní do tvarovacích blistrov.^{7,8,16,18,26} Tvarovacie blistre

prechádzajú mraziacim tunelom s kvapalným dusíkom, aby sa zmrazil roztok alebo disperzia liečiva. Potom sa zmrazené blistrové balenia umiestnia do chladiacich boxov, aby pokračovalo sušenie vymrazovaním. Po skončení procesu sa blistre uzatvoria hliníkovou fóliou.^{16,18}

Tablety pripravené touto technikou sú zvyčajne veľmi ľahké a porézne, čo umožňuje ich rýchle rozpustenie alebo dezintegráciu (do 5 sekúnd). Taktiež sa preukázala zlepšená absorpcia liečiva a zvýšenie jeho biologickej dostupnosti.^{7,16–18,25} Celý proces lyofilizácie sa vykonáva pri nezvýšených teplotách, aby sa eliminovali nepriaznivé tepelné efekty, ktoré môžu ovplyvňovať stabilitu liečiva počas spracovania. Preto je metóda vhodná pre termolabilné látky.^{17,19,25}

Nevýhodou týchto prípravkov je ich malá stabilita a krehkosť, preto sa vyžadujú špeciálne baliace postupy.^{7,18,25} Aj malé poškodenie obalu vedie k znehodnoteniu liekovej formy v dôsledku preniknutia vlhkosti do prípravku.⁷ Ďalšou nevýhodou je drahý a časovo náročný výrobný proces.^{5,17,18,25}

Patentované technológie založené na lyofilizácii sú napríklad Zydis[®], Lyoc[®], QuickSolv[®].^{6,9}

TVAROVANIE

Technológia formovania využíva dva technologické postupy, a to tvarovanie lisovaním a tepelné tvarovanie.^{7,18,27}

V prvom technologickom postupe sa používa zmes, ktorá je zvlhčená rozpúšťadlom, zvyčajne etanolom alebo vodou. Následne je vlhká zmes lisovaná do tabliet. Počas tohto lisovania sa používa nižšia lisovacia sila než pri priamom lisovaní tabliet. Vylisované tablety sa potom sušia na vzduchu, kým sa rozpúšťadlo úplne neodparí. Výlisky majú vysoko poréznu štruktúru, vďaka čomu majú tablety veľmi rýchly rozpad (5 – 15 s). Aby sa zlepšila rýchlosť rozpúšťania, prášková zmes sa zvyčajne musí preosiať cez jemné sito. Naopak veľkou nevýhodou sú vysoké výrobné náklady a slabá mechanická pevnosť tabliet, čo môže viesť k erózii a lámaniu počas manipulácie.^{8,16,18,19,25–27}

Pri metóde tvarovania za tepla sa v prvom kroku pripraví suspenzia, ktorá je zložená z účinnej látky, agaru a cukru. Cukry používané v suspenzii sú dobre rozpustné vo vode, ako napríklad laktóza, glukóza, sacharóza či mannitol. Táto suspenzia sa naleje do jamiek blistrového balenia a nechá sa sušiť pri izbovej teplote. Keď agar stuhne a vytvorí gélovitú štruktúru, nasleduje proces sušenia pri 30 °C vo vákuu. Mechanická pevnosť pripravených tabliet je nižšia, preto je potrebné do formulácie pridať spojivá, ktoré mechanickú pevnosť zvýšia.^{16,18,27}

Metódy úpravy tabletovín pre následné lisovanie ODT:

SPREJOVÉ SUŠENIE

Tento proces pri výrobe ODT prvý krát použili Allen a Wang.^{16,25,26} Metóda je založená na príprave nosnej matrice, ktorá sa pripravuje sprejovým sušením. Matrica sa potom stáva nosičom pre liečivé látky. Všetky pomocné látky sú rozprašované v sušiackej komore. Pri vysokej teplote sa odparuje vlhkosť a vzniká vysoko porézny prášok s jemnými rovnomernými časticami. Následne sa k prášku pridá liečivo a tablety sa vylisujú. ODT pripravené touto metódou sa po kontakte s vodou rozpúšťajú do 20 sekúnd.^{8,16-19,26,27}

METÓDA CUKROVEJ VATY

Pri tejto metóde sa používajú sacharidy alebo polysacharidy, ktoré pôsobením rýchleho tavenia a zvlákňovania pri teplotách v rozmedzí 90 – 130 °C tvoria matricu kryštalickej štruktúry, ktorá napodobňuje cukrovú vatú. Matrica sa potom rozomelie, zmieša sa s liečivými a pomocnými látkami a následne sa lisuje do tabliet. Pre zlepšenie lisovateľnosti, tokových vlastností či pevnosti výslednej tablety je možné matricu čiastočne rekryštalizovať. Prínosom tejto metódy je možnosť použitia väčšieho množstva liečiva, avšak kvôli vysokej teplote používanej behom procesu je metóda nevhodná pre termolabilné látky.^{8,16,17,19}

SUBLIMÁCIA

Sublimácia je fázová premena látky z pevného skupenstva priamo na plyn. Pri tejto metóde sa zmieša liečivo s prchavou látkou a ďalšími pomocnými látkami,

ktoré sú potrebné pri výrobe ODT. Ako prchavá látka sa používa mentol, gáfor, močovina, uhličitan amónny alebo kyselina benzoová. Pripravená zmes je nízkym lisovacím tlakom lisovaná do tabliet. Prchavé látky z vytvorenej tablety sublimujú a vznikne vysoko porézna štruktúra, vďaka ktorej sa tablety vyrobené touto technológiou v ústnej dutine rozpadnú do 10 – 20 sekúnd. Na zlepšenie pórovitosti môžu byť použité aj organické rozpúšťadlá cyklohexán či benzén. Metóda nie je vhodná pre prchavé a termolabilné látky.^{8,16–18,26,27}

EXTRÚZIA

Pri tejto technológii sa prášková zmes účinných a pomocných látok zmäkčuje pomocou rozpúšťadiel rozpustných vo vode, ako etanol, metanol alebo propylénglykol. Zmäkčená zmes sa potom vytláča cez extrudér alebo injekčnú striekačku za vzniku tenkých válcov, ktoré sa nahriatou čepelou narežú na rovnomerné malé granule. Tie sa následne lisujú do tabliet. Pred lisovaním môžu byť suché granule obalené vrstvou pomocných látok na maskovanie horkej chuti liečiva.^{8,16,17,19,26,27}

NANONIZÁCIA

Technológia nanonizácie zahŕňa zmenšenie veľkosti častíc liečiva na nanometrovú veľkosť mletím liečiva pomocou patentovej techniky mokrého mletia. Vytvorené nanokryštály sa potom stabilizujú povrchovou adsorpciou na vybrané stabilizátory, aby sa zabránilo aglomerácii častíc. Následne sú lisované do ODT. Táto metóda je vhodná pre liečivá málo rozpustné vo vode. Výhodou sú nízke výrobné náklady a rýchle rozpúšťanie nanočastíc, čo vedie k vyššej biologickej dostupnosti.^{8,16–19}

5.1.1.1 Priame lisovanie

Priame lisovanie je považované za najjednoduchšiu metódu výroby ODT. Tablety sa vytvárajú priamo lisovaním práškovej zmesi liečivých a pomocných látok bez predchádzajúcej úpravy suchou alebo vlhkou granuláciou.^{8,16–19,25} V porovnaní s inými technikami výroby má priame lisovanie potenciál poskytnúť efektívnejší a ekonomicky výhodnejší spôsob výroby perorálnych tabliet dispergovateľných

v ústach.^{8,16–19,25} V *tabuľke č. 2* je porovnanie jednotlivých krokov v procese výroby tabliet pomocou vlhkej granulácie, suchej granulácie a priameho lisovania.

Tabuľka č. 2 – Porovnanie jednotlivých krokov pri výrobe tabliet priamym lisovaním, suchou a vlhkou granuláciou²⁸

	PRIAME LISOVANNIE	SUCHÁ GRANULÁCIA	VLHKÁ GRANULÁCIA
1	navážovanie	navážovanie	navážovanie
2	miešanie	miešanie	miešanie
3		briketovanie	vlhčenie, hnietenie
4		drtenie brikiet	granulácia
5			sušenie
6		preosievanie	preosievanie
7	primiešanie mazadla	primiešanie mazadla	primiešanie mazadla
8	lisovanie	lisovanie	lisovanie

Proces lisovania tabliet prebieha v nasledujúcich krokoch:³

1. *Nasypanie tabletoviny do matrice.*
2. *Zhutňovanie* – priestorové usporiadanie častíc a vyplnenie interpartikulárnych priestorov. V tomto štádiu ešte nevzniká pevný výlisok.
3. *Elastická deformácia* – častice dosiahnu stav, kedy nie je možné ich ďalšie preskupenie a začnú sa pružne deformovať. Dej je vratný.
4. *Plastická deformácia* – keď sa prekročí hranica elasticity, materiál sa deformuje dvoma mechanizmami. Buď plasticky alebo deštruktívne (fragmentáciou). Môže nastať ktorýkoľvek z týchto mechanizmov. Je to ovplyvnené typom pomocných látok, veľkosťou častíc, lisovacím tlakom a tiež rýchlosťou zhutňovania. Plastická deformácia zvyšuje spojenie medzi časticami prostredníctvom zväčšenia ich kontaktnej plochy. Fragmentáciou sa vytvárajú nové medzipovrchy, čo taktiež prispieje k tvorbe väzieb.
5. *Relaxácia* – toto je posledná etapa lisovacieho procesu, ktorá nastáva po vysunutí lisovacieho tŕňa z matrice (ukončenie pôsobenia lisovacej sily)

na výlisok). Ak tieto elastické sily prekročia pevnosť tabliet, dôjde k výraznému zníženiu pevnosti tablety.

Súčasný vývoj ODT pripravených priamym lisovaním smeruje k tomu, aby si tablety zachovali dostatočnú pevnosť pre ľahkú manipuláciu a zároveň aby ich rozpad prebehol v čo najkratšej dobe.^{7,25} Táto metóda vyžaduje, aby zložky tabletovej zmesi mali správnu hustotu, dobré tokové vlastnosti a dobrú lisovateľnosť (vysokú plastickú deformovateľnosť).^{16,18,19} Farmaceutické látky, ktoré majú zlé tokové vlastnosti a nízku objemovú hustotu je ťažké spracovať priamym lisovaním.²⁹ Pri výrobe ODT farmaceutické firmy používajú konvenčné výrobné zariadenia a bežne dostupné pomocné látky.^{8,16,17,19,25}

Základné pomocné látky používané pri priamom lisovaní ODT môžeme podľa funkcie rozdeliť do viacerých skupín. Látky zaradené do prvej skupiny, tzv. suché spojivá, plnia funkciu plniva aj spojiva. Základnými suchými spojivami v ODT sú cukorné alkoholy, najmä mannitol, ktorý má sladkú chuť, je rozpustný vo vode a v ústach vytvára chladivý pocit. Druhou skupinou sú látky, ktoré urýchľujú rozpad tablety, tzv. rozvoľňovadlá. Proces dezintegrácie môže byť ovplyvňovaný rôznymi faktormi, ako napríklad veľkosť častíc, pevnosť tablety, schopnosť absorpcie vody, distribúcia veľkosti pórov, či typ a koncentrácia rozvoľňovadiel. Pri ODT sa často používajú superrozvoľňovadlá, napríklad krosprovidon, sodná soľ kroskarmelózy alebo sodná soľ karboxymethyl škrobu. Ďalšiu skupinu tvoria klzné látky, ktoré zvyšujú sypnosť a taktiež mazadlá, ktoré znižujú trenie pri lisovaní a zabraňujú tak lepeniu tabliet na steny matrice či trňov. Ako príklad môžeme uviesť stearan horečnatý, či stearylfumarát sodný. Nemenej dôležité sú farbivá, ktoré sa používajú z estetického hľadiska, ale tiež pre ľahšiu identifikáciu finálnej liekovej formy. Pri ODT je dôležité zohľadniť aj maskovanie nepríjemnej chuti liečivej látky, čo môže zaistiť nosný cukorný alkohol, alebo prídavok sladidla. Ďalšou efektívnou metódou maskovania chuti je vytvorenie mikrogranúl s obsiahnutým liečivom, ktoré sa následne obalujú filmom na maskovanie chuti. Avšak dôležitá je vhodná veľkosť granúl. Väčšie granule spôsobujú nepríjemnú chuť v ústach zatiaľ čo jemné granule je obtiažne obaliť. Príjemnú chuť možno podporiť aj pridaním sladidiel a arómátov.^{5,7,8,19}

Prednosti priameho lisovania:^{3,17,29}

- ekonomicky výhodný proces – metóda vyžaduje menej jednotlivých krokov a zariadení, spotreba energie je nižšia, no zároveň sa dosahuje vyššia produktivita (menej miesta, času a práce), čo vedie k zníženiu výrobných nákladov
- menšia spotreba pomocných látok
- vyššia stabilita liečiva (vlhčenie a sušenie neprebieha) – vhodné pre liečivá citlivé na vlhko a teplo
- rýchle rozpadanie tabliet na primárne častice – každá častica účinnej látky sa uvoľňuje samostatne, dochádza k tvorbe veľkého špecifického povrchu a to je prospešné pre proces disolúcie
- menej častá zmena disolučných profilov tabliet

Limity priameho lisovania:^{3,17,29}

- nevhodné pre liečivá so zlými tokovými vlastnosťami alebo nízkou sypnou hustotou, pretože po stlačení môžu byť vyrobené tablety príliš tenké
- pri miešaní liečiva a pomocných látok môže dochádzať k aglomerácii častíc, ktorú spôsobujú statické sily
- náchylné na segregáciu kvôli rozdielu hustoty liečivej látky a pomocnej látky, čo môže viesť ku kolísaniu obsahovej a hmotnostnej rovnomernosti (dá sa vyriešiť prispôbením veľkosti častíc a hustoty látok)
- obsah liečiva v tablete je obmedzený (približne 30 % alebo 50 mg)
- náročné požiadavky na pomocné látky a ich vysoká cena
- citlivosť na pridanie mazadiel

Na výrobu ODT metódou priameho lisovania sa používajú rôzne patentované technológie, ktoré sú detailnejšie popísané v nasledujúcich odsekoch.

ORASOLV®

Prvá rýchlo sa rozpadajúca lieková forma bola vyvinutá pomocou technológie Orasolv®, ktorú patentovala spoločnosť CIMA Labs, Inc., USA. Táto technológia je viacstupňová. Zahŕňa prípravu mikrogranúl homogenizáciou liečiva vo vhodných

disperziách polymérov (polyakryláty, etylcelulóza). Následne sa granulát zmieša s ďalšími pomocnými látkami ako sú plnivá, rozvoľňovadlá, klzné či šumivé látky. Šumivé látky pri kontakte s vodou uvoľňujú plyn (oxid uhličitý), vďaka čomu majú tablety rýchly rozpad (10 – 30 s). Uvoľnený plyn navyše vytvára v ústach príjemný pocit a maskuje tak nepríjemnú chuť liečiva. Tablety sú lisované pri nízkej lisovacej sile, ktorá tiež prispieva k rýchlemu rozpadu tablety. Výsledné tablety sú krehké a drobivé, preto si vyžadujú špeciálne obaly. Práve kvôli nízkej mechanickej odolnosti tabliet bol vyvinutý špeciálny baliaci systém PakSolv®. Tento blistrový obal chráni tabletu pred poškodením počas prepravy a skladovania a zabezpečuje jej ochranu pred vplyvmi svetla a vlhkosti.^{7,18,19,25,26}

DURASOLV®

DuraSolv® je ďalšou technológiou od spoločnosti CIMA Labs, Inc., USA, ktorá je veľmi podobná technológii OraSolv®. Tablety vyrobené touto technológiou obsahujú liečivo, plnivá a klzné látky. Pri výrobe je použitá vyššia lisovacia sila, preto majú hotové tablety nízku drobivosť (do 2 %) a vyššiu mechanickú pevnosť (15 – 20 N). Čas rozpadu tabliet je kratší než 60 sekúnd. Počas výrobného procesu sa využívajú bežné lisovacie zariadenia. Vzhľadom na to, že sú tablety dostatočne pevné, je možné ich baliť do konvenčných blistrových obalov a fliaš. Výrobné náklady sú teda výrazne nižšie. Táto metóda umožňuje zapracovať vo vode rozpustné aj nerozpustné liečivá, avšak obsah liečiva je limitovaný do 500 mg, čo môže byť nevýhoda metódy.^{7,16,18,19,25,26}

WOWTAB®

Technológia Wowtab® je patentovaná spoločnosťou Yamanouchi Pharma Technologies, Inc., USA. Je to technológia bez vody (WOW = without water). Pri tejto technike sa používa kombinácia sacharidov s nízkou aj vysokou lisovateľnosťou. Vysokú lisovateľnosť majú sacharidy, ako je maltóza, sorbitol a oligosacharidy. Tieto sacharidy majú dobré väzbové vlastnosti a vykazujú pomalé rozpúšťanie. Nízkou lisovateľnosť majú sacharidy, ako je laktóza, glukóza, sacharóza, mannitol, xylitol a erytritol, ktoré zas zaisťujú rýchle rozpúšťanie. Aktívna látka sa zmieša so sacharidmi s nízkou lisovateľnosťou a zmes sa potom granuluje so sacharidmi s vysokou

lisovateľnosťou. Liečivo môže byť pridané počas procesu granulácie alebo extragranulárne po ukončení granuláčného procesu. Nakoniec sú tablety lisované nízkym lisovacím tlakom a balené do bežných fľaštičiek či blistrových obalov. Tablety vyrobené touto technológiou vykazujú dostatočnú pevnosť a rýchly rozpad (15 s) pri kontakte s vlhkosťou (sliny v ústach).^{7,16,18,19,25,26}

FLASHTAB®

Technológiu Flashtab® si patentovali laboratóriá spoločnosti Prographarm vo Francúzsku. Pri tejto metóde je liečivo inkorporované v tabletách vo forme obalených kryštálov alebo obalených či neobalených mikrogranúl. Mikrogranule liečiva sa môžu pripraviť použitím konvenčných metód ako je koacervácia či mikroenkapsulácia. Celé spracovanie využíva konvenčnú tabletovaciu technológiu. Ako pomocné látky sa používajú dezintegračné a napučiavacie látky (karboxymetylcelulóza, škrob). Vyrobené tablety majú dobrú mechanickú pevnosť a čas rozpadu pod 1 minútu.^{7,16,18,19,25}

FASTMELT®

Metóda FastMelt® je patentovaná spoločnosťou Elan Corporation, ktorá sídli v Írsku. Tablety pripravené touto technológiou sú vysoko pórovité a obsahujú šumivú zložku, ktorá zaisťuje, že sa tablety po vložení do úst rozpadnú do 15 – 30 sekúnd a vo forme roztoku či suspenzie sú prehltuté. Liečivo sa môže začať vstrebávať už v ústnej dutine a horných častiach gastrointestinálneho traktu.⁷

ZIPLLET®

V technológii Zipllet® sa používajú vo vode nerozpustné liečivá ako potiahnuté mikročastice. Táto technológia vytvára ODT s dobrými mechanickými vlastnosťami a rýchlym rozpadom vďaka pridaniu vhodného množstva anorganickej látky rozpustnej vo vode spolu s jedným alebo viacerými rozvoľňovadlami. Použitie vo vode rozpustných anorganických látok ponúka lepšie zlepšenie dezintegrácie v porovnaní s bežnejšie používanými vo vode rozpustnými cukrami alebo soľami. Tablety majú tendenciu sa skôr rozpúšťať než dezintegrovať. Vytvára sa koncentrovaný viskózný roztok, ktorý znižuje rýchlosť difúzie vody do jadra tablety.¹⁶

TECHNOLOGIE FIRMY DAIICHI (Daiichi-Sankyo, Japonsko)

Pri výrobe tablet pomocou tejto technológie sa používajú nízkotajúce pomocné látky ako xylitol či trehalóza. Zmes týchto látok musí byť zahriata na teplotu prevyšujúcu 90 °C, aby sme dosiahli zmenu skupenstva. Pri sublimácii vznikajú tablety s vhodnými vlastnosťami. Tento postup spôsobuje zvýšenie pórovitosti tablet a súčasne zvyšuje aj ich pevnosť. Pozitívny vplyv na pevnosť a dobu rozpadu tablet má erytritol, ktorý je dôležitou zložkou tabletoviny.⁷

5.1.2 Koprocesované suché spojivá

Koprocesované suché spojivá sú skupina pomocných látok, ktoré sú tvorené kombináciou dvoch alebo viacerých pomocných látok vyrobených metódou „co-processingu“.^{30,31} Medzi metódy „co-processingu“ patrí sprejové sušenie, odparenie rozpúšťadla, kryštalizácia, extrúzia taveniny či aglomerácia.^{30,32} Počas tohto procesu prebieha zabudovanie jednej látky do časticovej štruktúry druhej látky, ktorá vyvoláva fyzikálne zmeny bez chemickej premeny a zlepšuje fyzikálno-mechanické vlastnosti.^{30,33,34} Zvolená kombinácia pomocných látok by sa mala navzájom dopĺňať, aby sa zakryli nežiadúce vlastnosti jednotlivých pomocných látok a zároveň sa zachovali alebo zlepšili požadované vlastnosti pomocných látok.³⁴ Vznikajú tak multifunkčné látky, vďaka ktorým odpadá nutnosť pridávania jednotlivých pomocných látok, skraca sa doba výroby tablet a náklady na výrobu tablet sú nižšie.³³

V porovnaní s klasickými pomocnými látkami sa vyriešia problémy s formuláciou. Koprocesované suché spojivá majú vlastnosti ako dobrá sypnosť a stlačiteľnosť, nízka alebo žiadna citlivosť na vlhkosť a znížená citlivosť na mazadlo. Tablety vykazujú nízky oder a vyššiu pevnosť.^{30,31,34}

Hlavným obmedzením koprocesovaných zmesí je fixný pomer pomocných látok, ktorý nemusí byť vždy optimálny pri vývoji novej formulácie (pre dávku liečivej látky v tablete). Ďalšou nevýhodou sú vysoké náklady na ich výrobu a fakt, že nie sú popísané v liekopise.³⁰

V tejto práci bolo použité koprocesované suché spojivo F-melt[®] typ M, ktoré je podrobnejšie popísané v nasledujúcej kapitole 5.1.2.1.

5.1.2.1 F-MELT[®]

F-melt[®] je patentované koprocesované suché spojivo, ktoré bolo vyvinuté spoločnosťou Fuji Chemical Industries Co., Ltd, ktorá sídli v Japonsku.³⁵ F-melt[®] typ C je vhodný pre farmaceutické a nutraceutické formulácie, typ M len na farmaceutické prípravky, zatiaľ čo typ F1 pre nutraceutické či diétne doplnky.^{35,36}

F-melt[®] typ M (*obrázok č. 1*) je biely až svetložltý prášok, ktorého stredná distribúcia častíc je 122,3 µm. Jeho sypná hustota je 0,56 g/ml, hustota po sklepaní je 0,65 g/ml a jeho sypný uhol je 33°. ^{35,37,38}

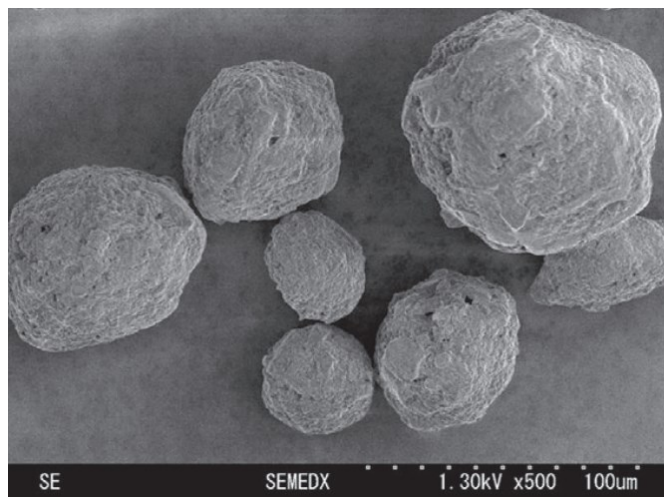
F-melt[®] typ M obsahuje:^{35,37}

- 64,9 % D-mannitol
- 5,0 % xylitol
- 6,7 % mikrokryštalická celulóza
- 7,9 % krospondon
- 14,5 % Neusilin[®]

D-mannitol a mikrokryštalická celulóza majú funkciu plniva, mannitol má navyše sladkú chuť a vytvára chladivý pocit v ústach. Xylitol ako cukorný alkohol taktiež zapríčiňuje sladkú chuť. Krospondon je hydrofilný ale vo vode nerozpustný. Má rolu superrozvoľňovadla, čím zaisťuje rýchly rozpad tabliet aj pri malom množstve vody. Neusilin[®] je syntetická amorfná forma aluminosilikátu horečnatého. Táto multifunkčná pomocná látka sa môže použiť ako pri priamom lisovaní, tak aj pri vlhkej granulácii pevných liekových foriem. Zlepšuje kvalitu tabliet, práškov, granúl a kapsúl.³⁹ Vyskytuje sa ako jemný prášok alebo vo forme granúl.⁴⁰ Má veľký špecifický povrch a umožňuje absorbovať liečivo v tekutom stave a taktiež aj vlhkosť.^{41,42}

Kombináciou tejto patentovanej látky a liečiva, prípadne ďalších pomocných látok možno vytvoriť tabletovinu, ktorá je vhodná na formuláciu perorálnych tabliet

dispergovateľných v ústach. Vzniknuté tablety vykazujú optimálnu pevnosť nad 50 N a rýchlu dobu rozpadu v ústnej dutine do 30 sekúnd. Obsah liečiva v nich môže byť vyšší než 50 %.³⁵⁻³⁸



Obrázok č. 1 – F-melt[®], zväčšenie 500×³⁷

6 EXPERIMENTÁLNÁ ČASŤ

6.1 Použité suroviny

F-melt[®] typ M

- výrobca: Fuji Chemical Industries Co.,Ltd.; Japonsko
- číslo šarže: 003001

Domperidon

- výrobca: Siri Krishna Pharmaceuticals; India
- číslo šarže: 18/19-B10-068247

Ibuprofén

- výrobca: Hubei; Čína
- číslo šarže: C100-1804067M

Sukralosa

- výrobca: Merisant-CzechPak Manufacturing, s.r.o.; ČR
- číslo šarže: 20 19 05 048

Stearan horečnatý

- výrobca: Acros Organics, USA
- číslo šarže: A 011 241 701

Stearyl fumarát sodný

- výrobca: JRS Pharma GmbH & CO. KG; Nemecko
- číslo šarže: 4070-80-8

6.2 Použité prístroje

Analytické váhy AND HR-120

- výrobca: A&D Company, Limited; Japonsko
- maximálna váživosť do 120 g; citlivosť 0,0001 g

Digitálne váhy MXX-2001

- výrobca: Denver Instrument; USA
- maximálna váživosť do 200 g; citlivosť 0,1 g

Turbula® T2F

- výrobca: Willy A.Bachofen AG Maschinenfabrik; Švajčiarsko
- 3D miešacie zariadenie na homogenizovanie práškových látok

Retsch AS 200

- výrobca: Retsch GmbH; Nemecko
- Sitovacie zariadenie na distribúciu veľkosti častíc práškov a granulátov. Súčasťou sú analytické sitá s rôznou veľkosťou ôk. Možnosť suchého aj mokrého preosievania.

Erweka GT

- výrobca: ERWEKA GmbH; Nemecko
- Prístroj na stanovenie sypnosti práškov a granulátov pomocou rôznych metód merania (metóda merania hmotnosti prášku, ktorý sa vysype za určitý čas; metóda merania času, za ktorý sa vysype určitá hmotnosť prášku).

Erweka SVM 102

- výrobca: ERWEKA GmbH; Nemecko
- Zariadenie pre stanovenie sypnej hustoty a hustoty po sklepaní práškov a granulátov. Na prístroj sa upevní odmerný valec a nastaví sa počet sklepnutí.

Malvern Mastersizer 3000

- výrobca: Malvern Panalytical Ltd, Veľká Británia

- Laserový difraktometer na stanovenie distribúcie veľkosti častíc (rozsah 0,01 μm –3500 μm), možné meranie pomocou suchej alebo mokrej cely.

T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell

- výrobca: ZwickRoell GmbH & Co. KG, Nemecko
- Materiálové testovacie zariadenie prepojené s počítačovým programom testXpert V 9,01, v ktorom sa nastavujú lisovacie parametre. Súčasťou zariadenia je horná pohyblivá a dolná stacionárna čeľusť. Zariadenie možno použiť na lisovanie tabliet v špeciálnej kovovej matrici, ktorá sa vkladá medzi čeľusti. Vyvíja silu v ťahu a tlaku maximálne do 50 kN.

Schleunigerov prístroj Tablet Tester M8

- výrobca: Dr. Schleuniger Pharmatron, Švajčiarsko
- Zariadenie na meranie pevnosti a rozmerov tabliet (výška, priemer). Umožňuje meranie deštrukčnej sily, čiže sily potrebnej na rozdrvenie tablety. Prístroj má jednu stacionárnu a jednu pohyblivú čeľusť, medzi ktoré sa vkladá tableta.

Friabilátor Sotax FT2

- výrobca: Sotax AG, Švajčiarsko
- Zariadenie na meranie oderu tabliet. Tablety sa vkladajú do antistatického priehľadného bubna s prepážkou, ktorý sa otáča a po dokončení testu vysype tablety do zásobníka. Po zadaní začiatkovej a konečnej hmotnosti prístroj automaticky vypočíta percentuálny úbytok tabliet.

Sotax Pharmatron DisiTest 50 Master

- výrobca: Sotax AG; Švajčiarsko
- Zariadenie na stanovenie doby rozpadu tabliet, ktorého súčasťou je kadička s médium a košík, ktorý je upevnený na závesné zariadenie pomocou magnetu. Rozpad tabliet je detekovaný elektronicky (eliminuje sa možná chyba pracovníka). Médium je temperované na požadovanú teplotu (v našom prípade 37 ± 1 °C).

6.3 Použité metódy

Experimentálna časť sa skladala z viacerých krokov. V prvom kroku boli pripravené všetky tabletoviny. Následne bola zisťovaná veľkosť častíc všetkých tabletovín, sypnosť, sypná hustota a hustota po sklepaní. V ďalšom kroku prebiehalo lisovanie tabliet, počas ktorého bol zaznamenávaný energetický profil lisovania. U vylisovaných tabliet bola hodnotená pevnosť tabliet v ťahu, oder, pórovitosť, doba rozpadu, doba zmáčania a absorpcia vody. Všetky namerané hodnoty boli na záver zaznamenané do tabuliek a štatisticky a graficky spracované.

6.3.1 Príprava tabletovín

6.3.1.1 *Tabletoviny pre priame lisovanie*

Najskôr boli pripravené štyri tabletoviny s hmotnosťou 30 g. Dve z týchto tabletovín boli bez liečiva a dve s liečivom. Pri príprave bolo použité koprocesované spojivo F-melt[®] a liečivá ibuprofén a domperidon. Zloženie tabletovín je uvedené v *tabuľke č. 3*. Tabletoviny boli miešané pomocou miešača Turbula[®] T2F rýchlosťou 49 kmitov za minútu.

Ako prvé boli pripravené tabletoviny bez liečiva. Do opodeldočky (250 ml) bolo vložené potrebné množstvo koprocesovaného suchého spojiva a sukralózy, ktorá zohráva rolu sladidla. Táto zmes bola miešaná po dobu 3 minút. Potom bol k placebo k tabletovine s domperidonom (FM PL DOM) pridaný stearan horečnatý a k placebo k tabletovine s ibuprofénom (FM PL IBU) stearylfumarát sodný. Tieto pridané látky mali funkciu mazadla. Zmesi boli znovu miešané v Turbule, tentokrát po dobu 2 minút.

Príprava tabletovín s liečivami prebiehala podobným spôsobom. Do opodeldočky bolo vložené stanovené množstvo koprocesovaného suchého spojiva s liečivom. Po trojminútovom premiešaní v Turbula[®] T2F bola k zmesi pridaná sukralóza a nastavili sme miešanie na 2 minúty. V poslednom kroku bolo k zmesi pridané mazadlo. K tabletovine s domperidonom (FM DOM) stearan horečnatý a k tabletovine s ibuprofénom (FM IBU) stearylfumarát sodný. Zmes bola potom posledný krát homogenizovaná po dobu 2 minút.

6.3.1.2 Granulované tabletoviny

V ďalšej časti sme pripravili granuláty pomocou suchej granulácie za použitia tabletovín, ktoré obsahovali liečivá (FM DOM a FM IBU). Z týchto tabletovín sme pomocou zariadenia T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell vylisovali tablety s priemerom 15 mm a hmotnosťou $0,800 \pm 0,0010$ g. Pri tabletovine FM DOM bola lisovacia sila 12 kN a pri FM IBU 15 kN. Vybrali sme také lisovacie sily, aby sa pevnosť tabliet pohybovala okolo 1,5 MPa (mierne nad hranicu optimálnej pevnosti 1,12MPa⁵³). Následne boli tieto tablety pomaly rozdrvené v porcelánovej miske s drsným dnom. Takto vzniknutý granulát s rôznou veľkosťou častíc sme presitovali pomocou sitovacieho zariadenia Retsch AS 200 cez sito s veľkosťou ôk 400 μ m a s presitovaným práškom sme pracovali ďalej. Na výrobu tabletoviny z granulátu sme ku granulátu pridali 0,5 % mazadla (stearan horečnatý ku granulátu s obsahom domperidonu a stearyl fumarát sodný ku granulátu s obsahom ibuprofenu) a homogenizovali 2 minúty pomocou miešača Turbula® T2F. Takto sme pripravili ďalšie 2 tabletoviny FM DOM G a FM IBU G.

Tabuľka č. 3 – Zloženie tabletovín [%]

Tabletovina	FM	DOM	IBU	Su	MgSt	StFNa
FM PL DOM	98			1	1	
FM DOM	88	10		1	1	
FM DOM G	88	10		1	1 ⁱ + 0,5 ^e	
FM PL IBU	98			1		1
FM IBU	48		50	1		1
FM IBU G	48		50	1		1 ⁱ + 0,5 ^e

i – mazadlo pridané intragranulárne; e – mazadlo pridané extragranulárne

6.3.2 Meranie veľkosti častíc tabletovín

Pomocou laserového difraktometra Malvern Mastersizer 3000 s použitím suchej cely pomocou disperznej jednotky Aero S bola zmeraná objemová distribúcia všetkých tabletovín (d_{v10} , d_{v50} , d_{v90}).

Malé množstvo tabletoviny bolo vložené lyžičkou do suchej cely, bol uzatvorený kryt cely a prístroj sme nastavili. Boli zvolené nesférické častice. Refraktérny index u tabletovín FM PL DOM, FM DOM, FM DOM G a FM PL IBU bol nastavený na 1,6 (väčšie % prášku obsahoval F-melt[®], ktorý má refraktérny index 1,6). U tabletovín FM IBU a FM IBU G bol refraktérny index nastavený na 1,56 (50 % prášku obsahuje F-melt[®] s refraktérnym indexom 1,6 a 50 % prášku je ibuprofén s refraktérnym indexom 1,52, preto sme zvolili priemer týchto hodnôt 1,56). Absorpčný index bol nastavený na 0,1 u každej tabletoviny. U tabletovín s domperidonom (FM PL DOM, FM DOM, FM DOM G) bol nastavený tlak vzduchu na 2 bary a u tabletovín s ibuprofénom (FM PL IBU, FM IBU, FM IBU G) na 3 bary. Rýchlosť plnenia u všetkých tabletovín bola nastavená na 50 %. Každá tabletovina bola zmeraná 3× a bol vypočítaný priemer a smerodajná odchýlka.

6.3.3 Hodnotenie toku tabletovín

6.3.3.1 Hodnotenie sypnosti

Meranie sypnosti bolo uskutočnené podľa metódy „Sypnosť“ uvedenej v Českom liekopise 2023.⁴³ Metódou merania sypania otvorom bola stanovená objemová rýchlosť sypania („Volume flow rate“) za použitia prístroja na stanovenie sypnosti Erweka GT. Do 100 ml násypky s otvorom 10 mm bola vysypaná určitá hmotnosť tabletoviny (priamo lisovateľná tabletovina 25 g, granulát 15 g), ktorá sa potom odsýpala do prázdnej plastovej misky umiestnenej na spodnej ploche prístroja. U tabletovín FM DOM, FM DOM G, FM IBU a FM IBU G bola použitá aj násypka s otvorom 12 mm a 15 mm. Prístroj zaznamenal čas prietoku celej tabletoviny s presnosťou na desatinu sekundy. U každej tabletoviny bolo meranie prevedené 5× a bol vypočítaný priemer a smerodajná odchýlka.

6.3.3.2 Hodnotenie sypnej hustoty a hustoty po sklepaní

Sypná hustota a hustota po sklepaní bola hodnotená pomocou metódy ktorá je popísaná v Českom liekopise 2023.⁴⁴ Za pomoci zariadenia Erweka SVM 102 boli stanovené zdanlivé objemy práškov. Do zvaženeho suchého odmerného valca bol bez sklepania vysypaný prášok a odčítaný jeho sypný objem (V_0), ktorý sa u jednotlivých tabletovín líšil. Odmerný valec s práškom bol zvažovaný, určili sme hmotnosť prášku a upevnili na zariadenie Erweka SVM 102, ktoré bolo nastavené na 1250 sklepnutí. Po mechanickom sklepaní odmerného valca na zariadení bol odčítaný objem po sklepaní ($V_{1250} = V_f$). Meranie bolo prevedené 3× u každej tabletoviny a bol vypočítaný priemer. Zo sypného objemu a objemu po sklepaní bola spočítaná sypná hustota (ρ_{syp}), hustota po sklepaní (ρ_{setr}), index stlačiteľnosti (IS) a Hausnerov pomer (HP) podľa vzorcov č. 1–6.^{44,45} Na základe týchto hodnôt bol stanovený charakter toku tabletovín, vid' *tabuľka č. 4*.

$$\rho_{syp} = m/V_0 \quad (1)$$

$$\rho_{setr} = m/V_f \quad (2)$$

$$IS = 100 \cdot (V_0 - V_{1250})/V_0 \quad (3)$$

$$IS = 100 \cdot (\rho_{setr} - \rho_{syp})/\rho_{setr} \quad (4)$$

$$HP = V_0/V_f \quad (5)$$

$$HP = \rho_{setr}/\rho_{syp} \quad (6)$$

Tabuľka č. 4 – Stupnica toku prášku podľa ČL 2023 ⁴⁵

Charakter toku	IS [%]	HP
výborný	1 – 10	1,00 – 1,11
dobrý	11 – 15	1,12 – 1,18
primeraný	16 – 20	1,19 – 1,25
priemerný	21 – 25	1,26 – 1,34
zlý	26 – 31	1,35 – 1,45
veľmi zlý	32 – 37	1,46 – 1,59
veľmi, veľmi zlý	>38	>1,60

6.3.4 Lisovanie tabliet

Na lisovanie tabliet bolo použité testovacie zariadenie T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell a špeciálna kovová matrica s horným a dolným tŕňom o priemere 7 mm. Navážka na jednu tabletu z tabletovín FM PL DOM, FM DOM a FM DOM G činila $0,1000 \pm 0,0010$ g. Tablety boli lisované silou 3 kN, predzaťaženie bolo 2 N a vzdialenosť čelustí bola 108 mm. Pri tabletovinách FM PL IBU, FM IBU a FM IBU G bola navážka na jednu tabletovinu $0,2000 \pm 0,0010$ g. U týchto tabliet bol priemer matrice 9 mm, lisovacia sila 5 kN, predzaťaženie 2 N a vzdialenosť čelustí bola 110 mm. Rýchlosť lisovania v oboch prípadoch bola 40 mm/min.

Jednotlivé navážky boli navažované pomocou analytických váh AND HR-120 na lekárenské karty. Do gázou vyčistenej matrice bol vložený spodný tŕň so zaisťovacou súčiastkou. Potom bola matrica naplnená tabletovinou. Pri prenášaní navážky z lekárenskej karty do matrice bol použitý štetec pre zaistenie minimálnych strát tabletoviny. Pre kompletnosť matrice bol následne zasunutý horný tŕň a tabletovina v matrici bola jemne sklepnutá o pracovnú dosku. Matrica bola potom umiestnená na dolnú čelusť lisovacieho prístroja.

V počítači za pomoci programu testXpert V 9.01 boli nastavené lisovacie parametre pre každú tabletovinu zvlášť. Po vylisovaní tablety bola tableta z matrice vytlačená zatlačením na horný tŕň vo chvíli, ako bol vytiahnutý spodný tŕň. Bolo pripravených 50 tabliet z každej tabletoviny, pričom pri prvých 10 tabletách bol hodnotený energetický profil lisovacieho procesu.

Z každej tabletoviny bola vylisovaná ešte ďalšia tableta pri lisovacej sile, pri ktorej bolo pomocou SEMu potvrdené, že je tableta takmer bezporézna.

Zhrnutie lisovacích parametrov pri jednotlivých tabletovinách je v *tabuľke č. 5*.

Tabuľka č. 5 – Zhrnutie lisovacích parametrov

	FM PL DOM	FM DOM	FM DOM G	FM PL IBU	FM IBU	FM IBU G
navážka [g]	0,1000 ±0,0010	0,1000 ±0,0010	0,1000 ±0,0010	0,2000 ±0,0010	0,2000 ±0,0010	0,2000 ±0,0010
priemer matrice [mm]	7	7	7	9	9	9
lisovacia sila [kN]	3	3	3	5	5	5
lisovacia sila na zistenie pórovitosti [kN]	28	22	24	36	32	32

6.3.5 Energetické hodnotenie lisovacieho procesu

Počas lisovania tabliet bol pomocou počítačového programu testXpert V 9,01 prepojeného s lisovacím zariadením zaznamenávaný energetický profil lisovacieho procesu. Po vylisovaní prvých 10 tabliet z každej tabletoviny bol vytlačený protokol, ktorý obsahoval jednotlivé hodnoty energií pre vylisované tablety a tiež ich štatistické hodnoty. Ďalej program vytvoril graf, ktorý zaznamenal závislosť lisovacej sily na dráhe horného lisovacieho tŕňa (záznam „sila-dráha“). Ukážka protokolu je uvedená na obrázku č. 2 a obrázku č. 3.

Parametre hodnotené z lisovacieho procesu boli:⁴⁶

- E_1 = energia predlisovania [J] → energia spotrebovaná na trenie jednotlivých častíc medzi sebou a trenie častíc o matricu
- E_2 = energia plastickej deformácie [J] → energia nahromadená v tablete po ukončení lisovacieho procesu
- E_3 = energia elastickej deformácie [J] → energia uvoľnená z tablety po ukončení lisovacieho procesu
- E_{lis} = energia lisovania [J] → energia spotrebovaná pri lisovaní ($E_2 + E_3$)
- E_{max} = celková energia [J] → súčet všetkých energií spotrebovaných pri lisovaní ($E_1 + E_2 + E_3$)
- Pl = plasticita [%] → možno ju zistiť z hodnôt energií podľa vzorca č.7.⁴⁷











$$Pl = 100 \times E_2 / (E_2 + E_3) \quad (7)$$

Zkušební protokol

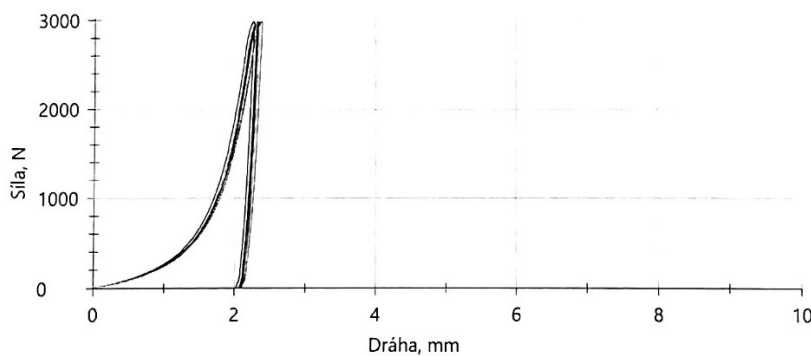
Typ vzorku : FM DOM 3kN

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 _d mm	h _{max} mm	h _o mm
	1	2990	1,88	1,36	0,25	1,61	3,49	84,26	106,1	103,77	104,02
	2	2990	1,89	1,37	0,26	1,64	3,52	83,80	105,3	102,93	103,22
	3	2990	1,82	1,32	0,24	1,57	3,39	84,36	106,0	103,72	103,96
	4	2990	1,87	1,33	0,25	1,58	3,45	84,26	104,6	102,26	102,50
	5	2990	1,90	1,33	0,25	1,58	3,48	84,22	106,1	103,78	104,02
	6	2990	1,91	1,38	0,27	1,65	3,56	83,71	105,2	102,82	103,10
	7	2990	1,91	1,33	0,24	1,57	3,48	84,47	106,1	103,74	103,99
	8	2990	1,89	1,32	0,26	1,58	3,47	83,78	106,0	103,73	103,98
	9	2990	1,86	1,33	0,25	1,58	3,44	84,39	104,5	102,21	102,45
	10	2990	1,87	1,31	0,25	1,57	3,43	83,91	106,0	103,69	103,93

Grafické záznamy série:



Obrázok č. 2 – Ukážka protokolu, ktorý zaznamenáva energetický profil lisovacieho procesu

Statistika:

Série	F _{max} N	E ₁ Nm	E ₂ Nm	E ₃ Nm	E _{lis} Nm	E _{max} Nm	PL %	h _d mm	h _{max} mm	h _o mm
n = 10										
\bar{x}	2990	1,88	1,34	0,25	1,59	3,47	84,12	105,6	103,26	103,52
s	1,38	0,03	0,02	0,01	0,03	0,05	0,29	0,6	0,65	0,64
v [%]	0,05	1,41	1,70	3,27	1,87	1,38	0,34	0,61	0,63	0,62

Obrázok č. 3– Ukážka protokolu, ktorý zaznamenáva štatistické vyhodnotenie lisovacieho procesu

6.3.6 Pevnosť tabliet v ťahu

U 10 tabliet z každej formulácie bola minimálne po 24 hodinách hodnotená pevnosť a rozmer tabliet s použitím Schleunigerovho prístroja – Tablet Tester M8. Prístroj má 2 kovové čeľusti, stacionárnu (nepohyblivú) a pohyblivú, ktorá sa primeraní pohybovala k stacionárnej. Medzi tieto čeľusti boli tablety jednotlivovo vkladané. V prvom kroku bola tableta postavená vertikálne, aby bolo možné zmerať jej výšku. V ďalšom kroku pri meraní priemeru tablety a následne deštrukčnej sily, čiže sily potrebnej na rozdrvenie tablety, bola tableta medzi čeľuťami v horizontálnej polohe. Po zmeraní všetkých parametrov bol pomocou štetca očistený priestor medzi čeľuťami, aby bol prístroj pripravený na meranie ďalšej tablety. Z nameraných hodnôt bola vypočítaná pevnosť jednotlivých tabliet podľa vzorca č. 8.⁴⁸ Na záver bol vypočítaný priemer a smerodajná odchýlka všetkých 10 tabliet z každej tabletoviny.

$$P = \frac{2F}{\pi dh} \quad (8)$$

P – pevnosť tabliet v ťahu [MPa]

F – deštrukčná sila [N]

d – priemer tabliet [mm]

h – výška tabliet [mm]

6.3.7 Oder tabliet

Ďalej bola hodnotená odolnosť tabliet voči mechanickému namáhaniu, pri ktorej bol použitý prístroj na testovanie oderu tabliet Sotax FT2. Na friabilátore boli nastavené vstupné parametre – počet otáčok bubna (100 otáčok) a rýchlosť otáčok (25 ± 1 otáčok/min). Z každej tabletoviny sa hodnotilo 10 tabliet a meranie sa opakovalo trikrát. Celkom bolo testovaných 30 tabliet z každej formulácie. Pred skúškou boli tablety najskôr pomocou štetca zbavené prachu a následne zvážené na analytických váhach. Táto počiatočná hodnota bola zadaná do friabilátora. Po tom, ako sa vzorka 10 tabliet 4 minúty rotovala v bubne, boli tablety vybraté. Znovu boli očistené štetcom a zvážené na analytických váhach a konečná hmotnosť bola opäť zadaná do prístroja, ktorý stanovil percentuálny úbytok hmotnosti tabliet, teda hodnotu oderu tabliet. Zo stanovených hodnôt bol vypočítaný priemer a smerodajná odchýlka.

6.3.8 Pórovitosť tabliet

Pri tomto hodnotení sú potrebné parametre hmotnosť, priemer a výška tablety, ktoré boli zmerané pomocou prístroja Tablet Tester 8M. Tieto hodnoty boli použité pri výpočte zdanlivej a pravej hustoty podľa vzorca č. 9.⁴⁹ Zdanlivá hustota sa vypočítala z hodnôt tabliet lisovaných pri nižšej lisovacej sile a pravá hustota z hodnôt tabliet lisovaných pri vyššej lisovacej sile, pri ktorej sa získal takmer bezporézny výlisok.

$$\rho = \frac{4m}{\pi d^2 h} \quad (9)$$

ρ – hustota [g/mm³]

m – hmotnosť tablety [g]

d – priemer tablety [mm]

h – výška tablety [mm]

Pórovitosť bola vypočítaná zo zdanlivej a pravej hustoty podľa vzorca č. 10.⁴⁹

$$P = \left[1 - \left(\frac{ZH}{PH} \right) \right] \times 100 \quad (10)$$

P – pórovitosť [%]

ZH – zdanlivá hustota [g/mm³]

PH – pravá hustota [g/mm³]

6.3.9 Doba rozpadu tabliet

Pri hodnotení doby rozpadu tabliet bolo vybratých 6 tabliet z každej tabletoviny. Bol použitý prístroj Sotax Pharmatron DisiTest 50 Master, ktorého súčasťou bola kadička s 800 ml čistenej vody temperovanej na 37 ± 0,5 °C. Tablety boli vložené do dôkladne vysušeného košíčku so sklenenými trubicami, ktoré boli zdola zakončené kovovou mriežkou a zhora zaťažené plastovými diskami. Bol nastavený detekčný limit na 0,3 mm. Košíček bol upevnený na závesné zariadenie pomocou magnetu a po vytemperovaní vody došlo k automatickému vertikálnemu pohybu košíčku. Od tejto chvíle prístroj začal merať dobu rozpadu. Status rozpadu každej tablety sme mohli pozorovať na displeji prístroja. Keď cez kovovú mriežku vypadol posledný zvyšok tablety meranie bolo automaticky ukončené. Hodnoty doby rozpadu boli zobrazené na displeji prístroja.

6.3.10 Doba zmáčania a absorpcie vody

Na hodnotenie doby zmáčania a absorpcie vody boli použité 3 tablety z každej tabletoviny. Každá tableta bola jednotlivo zvážená na analytických váhach. Do Petriho misky s priemerom 4 cm boli naliate 4 ml čistenej vody a pridané 2 kvapky zriedenej metylénovej modrej, aby bolo dobre viditeľné nasiaknutie tablety. Následne boli do misky vložené 4 vrstvy filtračného papiera kruhového tvaru. Na roztokom nasiaknutý filtračný papier bola položená tableta a spustili sme stopky. Čas bol meraný dovtedy, kým sa tableta nezmáčala celá. V ten moment bolo meranie ukončené a hmotnosť mokrej tablety bola zaznamenaná (ak bolo možné tabletu preniesť na analytické váhy). Miera absorpcie vody bola vypočítaná vďaka získaným hodnotám hmotností suchej a mokrej tablety podľa vzorca č. 11.⁵⁰ V poslednom kroku bol vypočítaný priemer doby zmáčania tabliet a tiež priemer absorpcie vody.

$$R = \left(\frac{m_b - m_a}{m_b} \right) \times 100 \quad (11)$$

R – absorpcia vody [g]

m_a – hmotnosť tablety pred absorpciou vody [g]

m_b – hmotnosť tablety po absorpcii vody [g]

6.3.11 Štatistické vyhodnotenie výsledkov

Počítačový program testXpert V 9,01, ktorý bol prepojený s testovacím zariadením zaznamenával a štatisticky vyhodnocoval energetický profil lisovacieho procesu počas lisovania tabliet. Všetky namerané hodnoty získané pri jednotlivých skúškach tabletovín a tabliet boli spracované do tabuliek, štatisticky vyhodnotené a graficky znázornené v programe Microsoft Office Excel. Pri nejasných rozdieloch medzi nameranými hodnotami bol použitý nepárový t-test na hladine významnosti 0,05.

7 VÝSLEDKY

7.1 Tabuľky

7.1.1 Hodnotenie veľkosti častíc

Tabuľka č. 6 – Veľkosť častíc tabletovín nameraná laserovou difrakciou

Tabletovina	d_{v10} [μm]		d_{v50} [μm]		d_{v90} [μm]		Span	
FM PL DOM	74,7	$\text{Ø} = 70,67$	159	$\text{Ø} = 150$	340	$\text{Ø} = 318$	1,674	$\text{Ø} = 1,65$
	67,6	s = 2,97	147	s = 6,48	318	s = 17,96	1,699	s = 0,05
	69,7		144		296		1,577	
FM DOM	18,9	$\text{Ø} = 16,83$	140	$\text{Ø} = 139,33$	325	$\text{Ø} = 330$	2,180	$\text{Ø} = 2,24$
	17	s = 1,76	141	s = 1,70	335	s = 4,08	2,245	s = 0,05
	14,6		137		330		2,303	
FM DOM G	9,47	$\text{Ø} = 9,08$	115	$\text{Ø} = 114$	311	$\text{Ø} = 307,67$	2,627	$\text{Ø} = 2,63$
	9,09	s = 0,32	115	s = 1,41	307	s = 2,49	2,601	s = 0,02
	8,69		112		305		2,650	
FM PL IBU	56	$\text{Ø} = 58,2$	149	$\text{Ø} = 151,67$	332	$\text{Ø} = 332,67$	1,854	$\text{Ø} = 1,81$
	51,4	s = 6,64	133	s = 16,44	289	s = 35,93	1,781	s = 0,03
	67,2		173		377		1,797	
FM IBU	22,5	$\text{Ø} = 20,5$	132	$\text{Ø} = 120,33$	336	$\text{Ø} = 312,67$	2,378	$\text{Ø} = 2,43$
	20,3	s = 1,56	119	s = 9,03	309	s = 17,75	2,424	s = 0,05
	18,7		110		293		2,498	
FM IBU G	10,9	$\text{Ø} = 10,55$	108	$\text{Ø} = 104,3$	341	$\text{Ø} = 337,67$	3,069	$\text{Ø} = 3,15$
	10,8	s = 0,42	106	s = 3,90	335	s = 2,49	3,062	s = 0,12
	9,96		98,9		337		3,311	

7.1.2 Hodnotenie tokových vlastností

Tabuľka č. 7 – Sypnosť tabletovín

	FM PL DOM	FM PL IBU
	„Volume flow rate“ [s]	
1	3,7	4,1
2	3,7	4,3
3	3,5	4,3
4	3,5	4,5
5	3,6	4,4
Ø	3,6	4,3
s	0,1	0,1

Tabuľka č. 8 – Sypná hustota, hustota po sklepaní, IS a HP; FM PL DOM

Parametre stanovenia	FM PL DOM				IS [%]	HP
	1.	2.	3.	štatistické údaje		
V ₀ [ml]	50	50	50	Ø = 50,00 s = 0	15,63	1,19
V ₁₂₅₀ [ml]	42	42	42	Ø = 42,00 s = 0		
m [g]	27,15	27,01	27,04	Ø = 27,07 s = 0,07		
ρ _{syp} [g/ml]	0,54	0,54	0,54	Ø = 0,54 s = 0		
ρ _{setř} [g/ml]	0,65	0,64	0,64	Ø = 0,64 s = 0		

Tabuľka č. 9 – Sypná hustota, hustota po sklepaní, IS a HP; FM DOM

Parametre stanovenia	FM DOM				IS [%]	HP
	1.	2.	3.	štatistické údaje		
V ₀ [ml]	50	50	50	Ø = 50,00 s = 0	18,75	1,23
V ₁₂₅₀ [ml]	40,5	40	40	Ø = 40,17 s = 0,29		
m [g]	25,9	25,82	25,53	Ø = 25,75 s = 0,19		
ρ _{syp} [g/ml]	0,52	0,52	0,51	Ø = 0,52 s = 0		
ρ _{setř} [g/ml]	0,64	0,65	0,64	Ø = 0,64 s = 0		

Tabuľka č. 10 – Sypná hustota, hustota po sklepaní, IS a HP; FM DOM G

Parametre stanovenia	FM DOM G				IS [%]	HP
	1.	2.	3.	štatistické údaje		
V ₀ [ml]	27	27	27	Ø = 27,00 s = 0	22,97	1,30
V ₁₂₅₀ [ml]	21	21	20,5	Ø = 20,83 s = 0,29		
m [g]	15,32	15,32	15,32	Ø = 15,32 s = 0		
ρ _{syp} [g/ml]	0,57	0,57	0,57	Ø = 0,57 s = 0		
ρ _{setř} [g/ml]	0,73	0,73	0,75	Ø = 0,74 s = 0,01		

Tabuľka č. 11 – Sypná hustota, hustota po sklepaní, IS a HP; FM PL IBU

Parametre stanovenia	FM PL IBU				IS [%]	HP
	1.	2.	3.	štatistické údaje		
V_0 [ml]	50	50	50	$\bar{\emptyset} = 50,00$ $s = 0$	17,46	1,21
V_{1250} [ml]	42,5	41	41	$\bar{\emptyset} = 41,50$ $s = 0,87$		
m [g]	26,59	25,81	25,83	$\bar{\emptyset} = 26,08$ $s = 0,44$		
ρ_{syp} [g/ml]	0,53	0,52	0,52	$\bar{\emptyset} = 0,52$ $s = 0,01$		
$\rho_{setř}$ [g/ml]	0,63	0,63	0,63	$\bar{\emptyset} = 0,63$ $s = 0$		

Tabuľka č. 12 – Sypná hustota, hustota po sklepaní, IS a HP; FM IBU

Parametre stanovenia	FM IBU				IS [%]	HP
	1.	2.	3.	štatistické údaje		
V_0 [ml]	40	40	40	$\bar{\emptyset} = 40$ $s = 0$	20,00	1,25
V_{1250} [ml]	32	32	31,5	$\bar{\emptyset} = 31,83$ $s = 0,29$		
m [g]	19,15	19,14	19,6	$\bar{\emptyset} = 19,30$ $s = 0,26$		
ρ_{syp} [g/ml]	0,48	0,48	0,48	$\bar{\emptyset} = 0,48$ $s = 0$		
$\rho_{setř}$ [g/ml]	0,60	0,60	0,61	$\bar{\emptyset} = 0,60$ $s = 0,01$		

Tabuľka č. 13 – Sypná hustota, hustota po sklepaní, IS a HP; FM IBU G

Parametre stanovenia	FM IBU G				IS [%]	HP
	1.	2.	3.	štatistické údaje		
V ₀ [ml]	29	29	28,5	Ø = 28,83 s = 0,29	21,21	1,27
V ₁₂₅₀ [ml]	23	22,5	22,5	Ø = 22,67 s = 0,29		
m [g]	15,03	15,02	15,01	Ø = 15,02 s = 0,01		
ρ _{syp} [g/ml]	0,52	0,52	0,53	Ø = 0,52 s = 0,01		
ρ _{setř} [g/ml]	0,65	0,67	0,67	Ø = 0,66 s = 0,01		

7.1.3 Energetické hodnotenie lisovacieho procesu

Tabuľka č. 14 – Energetický profil lisovacieho procesu tabletovín s DOM; LS 3 kN

Lisovacie parametre	E ₁ [J]		E ₂ [J]		E ₃ [J]		E _{lis} [J]		E _{max} [J]		PI [%]	
	Ø _{E1}	SE ₁	Ø _{E2}	SE ₂	Ø _{E3}	SE ₃	Ø _{E_{lis}}	SE _{E_{lis}}	Ø _{E_{max}}	SE _{E_{max}}	Ø _{PI}	SP _{PI}
FM PL DOM	2,20	0,07	1,57	0,02	0,25	0,01	1,82	0,03	4,02	0,07	86,04	0,37
FM DOM	1,88	0,03	1,34	0,02	0,25	0,01	1,59	0,03	3,47	0,05	84,12	0,29
FM DOM G	1,49	0,05	1,03	0,02	0,26	0,01	1,29	0,02	2,78	0,06	80,21	0,32

Tabuľka č. 15 – Energetický profil lisovacieho procesu tabletovín s IBU; LS 5 kN

Lisovacie parametre	E ₁ [J]		E ₂ [J]		E ₃ [J]		E _{lis} [J]		E _{max} [J]		PI [%]	
	Ø _{E1}	SE ₁	Ø _{E2}	SE ₂	Ø _{E3}	SE ₃	Ø _{E_{lis}}	SE _{E_{lis}}	Ø _{E_{max}}	SE _{E_{max}}	Ø _{PI}	SP _{PI}
FM PL IBU	4,21	0,13	3,34	0,07	0,61	0,04	3,95	0,11	8,16	0,21	84,64	0,73
FM IBU	3,84	0,17	1,94	0,08	0,58	0,03	2,52	0,10	6,35	0,22	76,96	1,03
FM IBU G	3,86	0,05	1,52	0,04	0,58	0,01	2,10	0,04	5,96	0,06	72,26	0,55

7.1.4 Pevnosť tabliet v ťahu

Tabuľka č. 16 – Pevnosť tabliet v ťahu: FM PL DOM; LS 3 kN

d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	
7,03	2,31	48	1,8817	$\bar{\sigma}_P = 1,9041$ $s_P = 0,0887$
7,02	2,23	52	2,1147	
7,03	2,27	49	1,9548	
7,03	2,27	48	1,9149	
7,03	2,23	48	1,9520	
7,03	2,27	46	1,8351	
7,03	2,26	44	1,7631	
7,03	2,26	46	1,8432	
7,03	2,26	47	1,8833	
7,03	2,29	48	1,8982	

Tabuľka č. 17 – Pevnosť tabliet v ťahu: FM DOM; LS 3 kN

d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	
7,03	2,24	40	1,6171	$\bar{\sigma}_P = 1,8152$ $s_P = 0,1315$
7,03	2,25	46	1,8514	
7,03	2,24	47	1,9001	
7,02	2,21	50	2,0517	
7,03	2,24	44	1,7788	
7,02	2,25	45	1,8137	
7,02	2,26	47	1,886	
7,02	2,23	43	1,7487	
7,02	2,23	47	1,9113	
7,04	2,27	40	1,5935	

Tabuľka č. 18 – Pevnosť tabliet v ťahu: FM DOM G; LS 3 kN

d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	
7,03	2,19	26	1,0751	$\bar{\sigma}_P = 1,0480$ $s_P = 0,0647$
7,02	2,20	27	1,1130	
7,04	2,21	23	0,9411	
7,03	2,22	26	1,0606	
7,03	2,22	27	1,1014	
7,03	2,20	26	1,0702	
7,03	2,21	24	0,9834	
7,03	2,20	27	1,1114	
7,02	2,17	26	1,0866	
7,04	2,22	23	0,9369	

Tabuľka č. 19 – Pevnosť tabliet v ťahu: FM PL IBU; LS 5 kN

d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	
9,06	2,79	85	2,1408	$\bar{\sigma}_P = 2,0936$ $s_P = 0,0922$
9,05	2,79	79	1,9918	
9,04	2,8	87	2,1881	
9,04	2,78	78	1,9759	
9,04	2,77	80	2,0339	
9,06	2,78	80	2,0221	
9,03	2,8	87	2,1906	
9,03	2,76	84	2,1457	
9,03	2,77	88	2,2397	
9,03	2,81	80	2,0071	

Tabuľka č. 20 – Pevnosť tabliet v ťahu: FM IBU; LS 5 kN

d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	
9,02	2,86	51	1,2586	$\bar{\sigma}_P = 1,3252$ $s_P = 0,0465$
9,03	2,85	51	1,2616	
9,02	2,86	57	1,4066	
9,02	2,88	55	1,3479	
9,02	2,87	56	1,3771	
9,02	2,85	54	1,3373	
9,02	2,89	52	1,2699	
9,02	2,86	54	1,3326	
9,02	2,86	54	1,3326	
9,02	2,87	54	1,3280	

Tabuľka č. 21 – Pevnosť tabliet v ťahu: FM IBU G; LS 5 kN

d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	
9,01	2,83	54	1,3482	$\bar{\sigma}_P = 1,3411$ $s_P = 0,1009$
9,01	2,80	56	1,4131	
9,02	2,83	60	1,4964	
9,01	2,85	55	1,3636	
9,03	2,85	54	1,3358	
9,07	2,85	46	1,1329	
9,03	2,83	51	1,2705	
9,01	2,84	58	1,4430	
9,07	2,85	50	1,2314	
9,03	2,87	56	1,3756	

7.1.5 Oder tablet

Tabuľka č. 22 – Oder tablet s DOM; LS 3 kN

Tabletovina	m ₁ [g]	m ₂ [g]	oder [%]	Štatistické údaje
FM PL DOM	1,0017	0,9986	0,3095	$\bar{\varnothing}_{\text{oder}} = \mathbf{0,3261\%}$ $S_{\text{oder}} = 0,0378$
	0,9984	0,9955	0,2905	
	1,0043	1,0005	0,3784	
FM DOM	1,0050	1,0004	0,4577	$\bar{\varnothing}_{\text{oder}} = \mathbf{0,4351\%}$ $S_{\text{oder}} = 0,0166$
	1,0020	0,9977	0,4291	
	1,0037	0,9995	0,4185	
FM DOM G	0,9977	0,9898	0,7918	$\bar{\varnothing}_{\text{oder}} = \mathbf{0,8372\%}$ $S_{\text{oder}} = 0,0342$
	0,9936	0,9852	0,8454	
	0,9951	0,9864	0,8743	

Tabuľka č. 23 – Oder tablet s IBU; LS 5 kN

Tabletovina	m ₁ [g]	m ₂ [g]	oder [%]	Štatistické údaje
FM PL IBU	1,9967	1,9960	0,0351	$\bar{\varnothing}_{\text{oder}} = \mathbf{0,0502\%}$ $S_{\text{oder}} = 0,0109$
	1,9906	1,9895	0,0553	
	1,9942	1,9930	0,0602	
FM IBU	1,9883	1,9671	1,0662	$\bar{\varnothing}_{\text{oder}} = \mathbf{1,1430\%}$ $S_{\text{oder}} = 0,1459$
	1,9890	1,9687	1,0156	
	1,9892	1,9624	1,3473	
FM IBU G	1,9956	1,9755	1,0072	$\bar{\varnothing}_{\text{oder}} = \mathbf{1,0186\%}$ $S_{\text{oder}} = 0,0138$
	1,994	1,9733	1,0381	
	1,9988	1,9786	1,0106	

7.1.6 Pórovitosť tablet

Tabuľka č. 24 – Pórovitosť tablet s liečivom DOM

Tabletovina		m [g]	h [mm]	d [mm]	ρ [g/cm ³]		Pórovitosť [%]
FM PL DOM	3 kN	0,1000	2,265	7,028	ρ_1	1,13867	13,91
	28 kN	0,1000	1,96	7,01	ρ_2	1,32263	
FM DOM	3 kN	0,1000	2,242	7,026	ρ_1	1,15101	13,86
	22 kN	0,1000	1,94	7,01	ρ_2	1,33626	
FM DOM G	3 kN	0,1000	2,204	7,03	ρ_1	1,16952	13,38
	24 kN	0,1000	1,92	7,01	ρ_2	1,35018	

Tabuľka č. 25 – Pórovitosť tablet s liečivom IBU

Tabletovina		m [g]	h [mm]	d [mm]	ρ [g/cm ³]		Pórovitosť [%]
FM PL IBU	5 kN	0,2000	2,785	9,041	ρ_1	1,11919	14,39
	36 kN	0,2000	2,39	9,03	ρ_2	1,30734	
FM IBU	5 kN	0,2000	2,865	9,021	ρ_1	1,09276	8,22
	32 kN	0,2000	2,63	9,02	ρ_2	1,19067	
FM IBU G	5 kN	0,2000	2,84	9,029	ρ_1	1,10043	7,93
	32 kN	0,2000	2,62	9,02	ρ_2	1,19521	

7.1.7 Doba rozpadu tabliet

Tabuľka č. 26 – Doba rozpadu tabliet: Tablety s DOM; LS 3 kN

číslo tablety	FM PL DOM		FM DOM		FM DOM G	
	DR [s]		DR [s]		DR [s]	
1	12	Ø = 11,33 s = 2,21	16	Ø = 14,33 s = 1,37	16	Ø = 16,00 s = 0
2	10		14		16	
3	14		14		16	
4	14		16		16	
5	10		14		16	
6	8		12		16	

Tabuľka č. 27 – Doba rozpadu tabliet: Tablety s IBU; LS 5 kN

číslo tablety	FM PL IBU		FM IBU		FM IBU G	
	DR [s]		DR [s]		DR [s]	
1	15	Ø = 13,50 s = 1,38	536	Ø = 532,33 s = 64,70	362	Ø = 356,67 s = 19,14
2	14		606		318	
3	13		404		358	
4	15		572		382	
5	11		566		362	
6	13		510		358	

7.1.8 Doba zmáčania a absorpcie vody

Tabuľka č. 28 – Doba zmáčania a absorpcie vody u tablet s DOM; LS 3 kN

Tabletovina	t [s]		m _a [g]	m _b [g]
FM PL DOM	12,65	Ø_t = 13,89 s s _t = 0,95	0,1014	-
	14,96		0,1005	-
	14,05		0,0997	0,2243
FM DOM	24,70	Ø_t = 22,99 s s _t = 1,66	0,0999	-
	23,52		0,0996	-
	20,74		0,1003	-
FM DOM G	25,92	Ø_t = 24,77 s s _t = 1,17	0,1002	-
	25,23		0,0992	0,2251
	23,16		0,0989	-

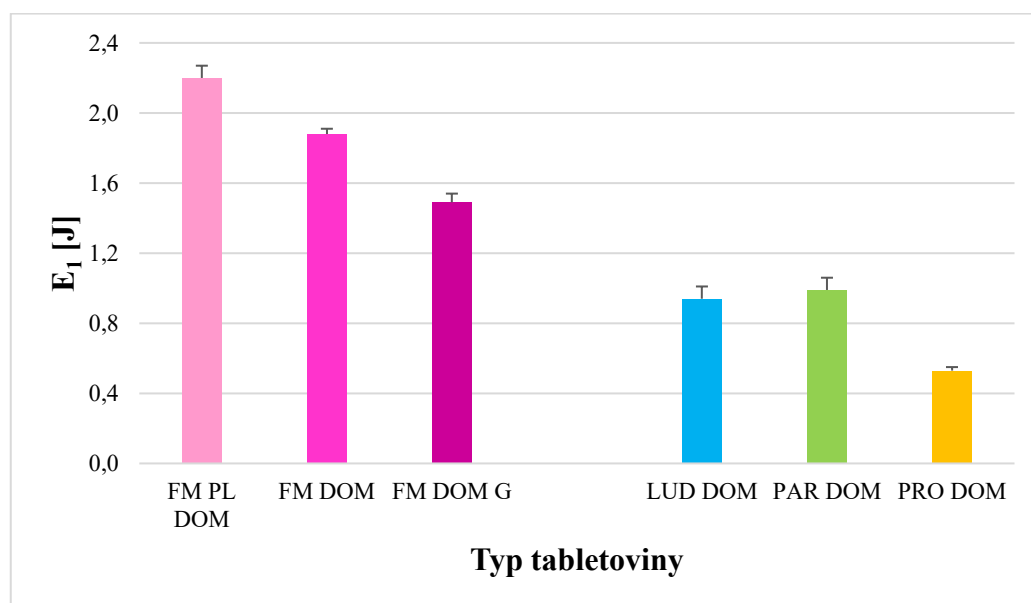
Tabuľka č. 29 – Doba zmáčania a absorpcie vody u tablet s IBU; LS 5 kN

Tabletovina	t [s]		m _a [g]	m _b [g]	R [%]	
FM PL IBU	13,20	Ø_t = 13,66 s s _t = 1,18	0,1994	0,3942	49,42	Ø_R = 49,21% SR = 2,12
	12,50		0,1990	0,3720	46,51	
	15,27		0,1985	0,4109	51,69	
FM IBU	126,43	Ø_t = 129,91 s s _t = 5,97	0,1995	0,3193	37,52	Ø_R = 36,95% SR = 1,71
	138,32		0,1992	0,3047	34,62	
	124,99		0,1989	0,3245	38,70	
FM IBU G	171,45	Ø_t = 178,09 s s _t = 4,85	0,1996	0,3534	43,52	Ø_R = 44,94% SR = 1,16
	182,9		0,1997	0,3627	44,94	
	179,92		0,2012	0,375	46,35	

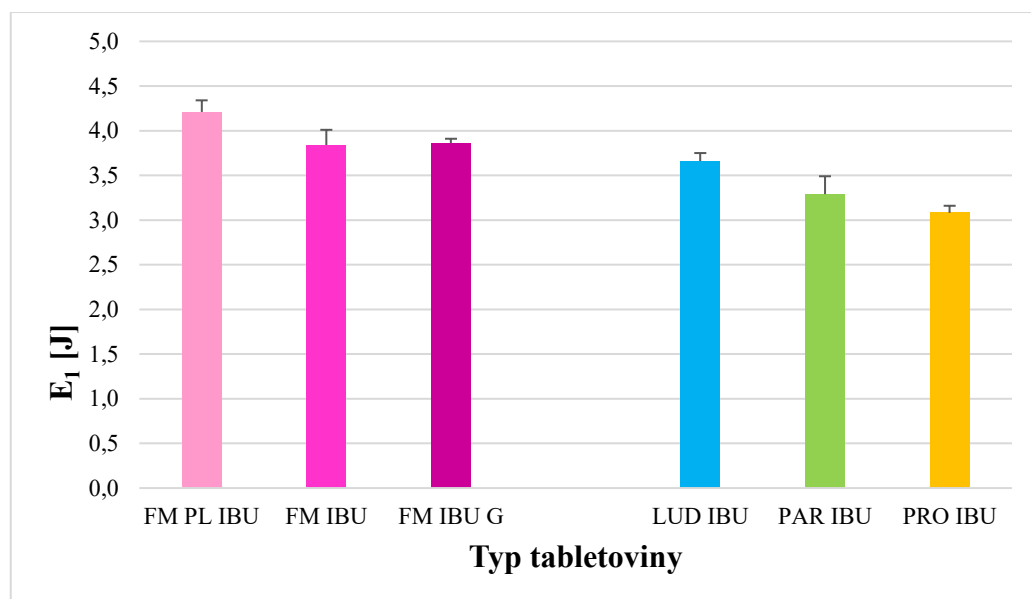
7.2 Grafy

Pre porovnanie boli v grafoch použité hodnoty tabliet liečiv s inými koprocesovanými suchými spojivami (Ludiflash[®], Parteck[®] ODT a Prosolv[®] ODT G2), ktoré boli prevzaté z diplomových prác Kateřiny Jáglovej⁵¹ a Michaely Víškovej⁵².

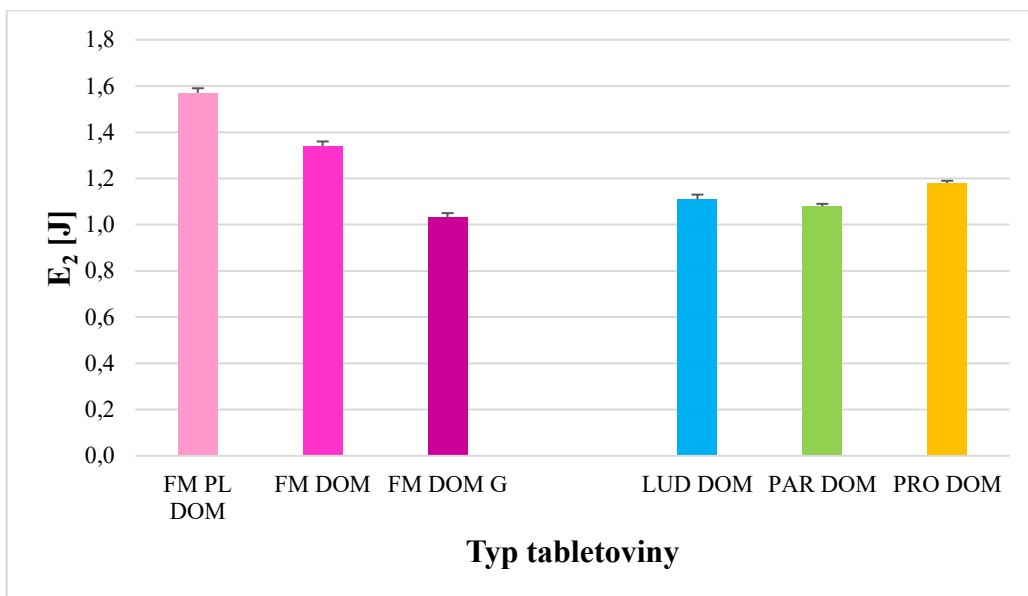
Graf č. 1 – Hodnoty E_1 : Liečivo DOM; LS 3 kN



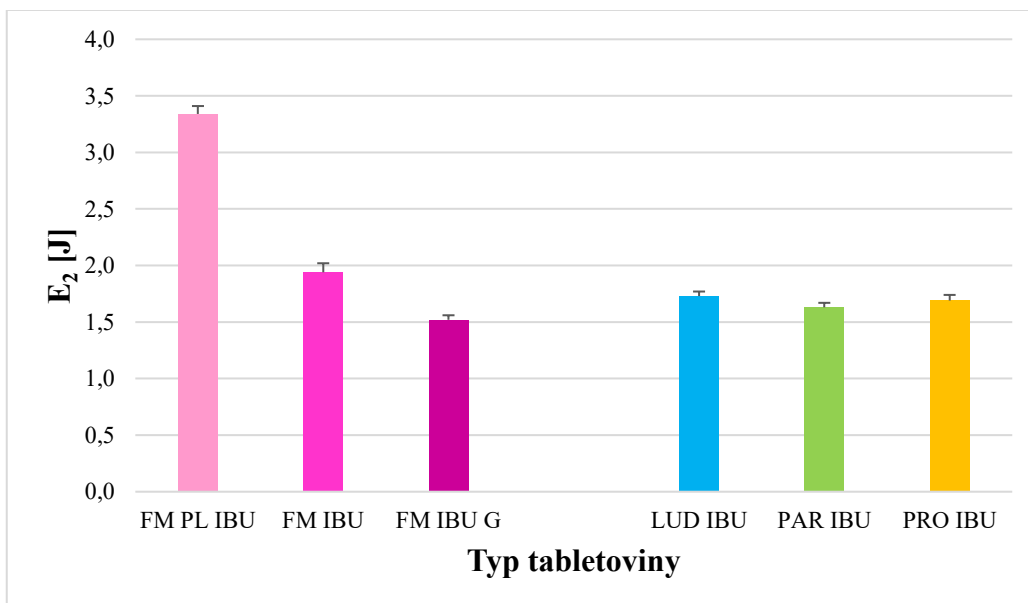
Graf č. 2 – Hodnoty E_1 : Liečivo IBU; LS 5 kN



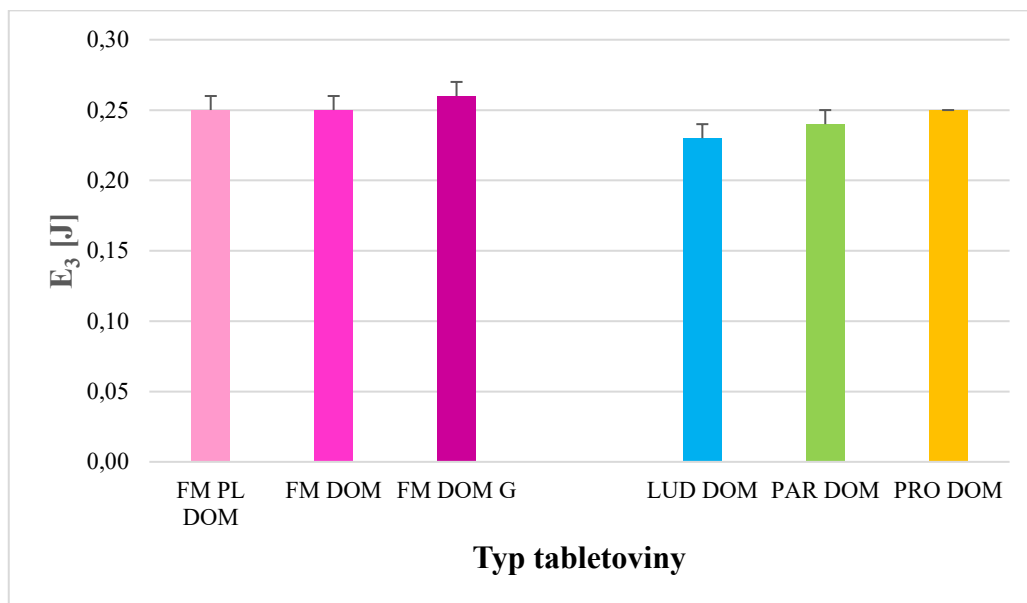
Graf č. 3 – Hodnoty E_2 : Liečivo DOM; LS 3 kN



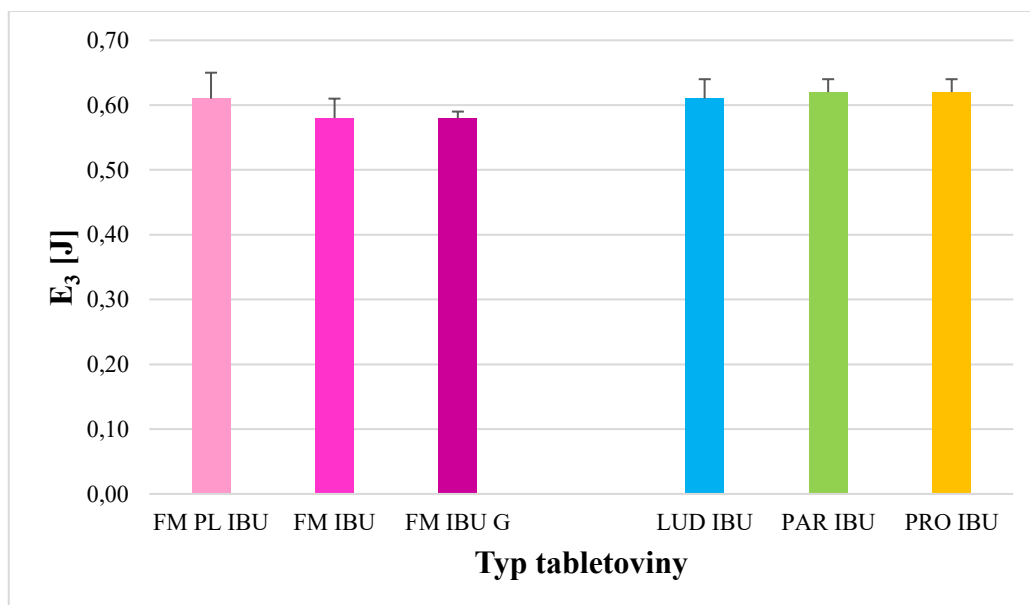
Graf č. 4 – Hodnoty E_2 : Liečivo IBU; LS 5 kN



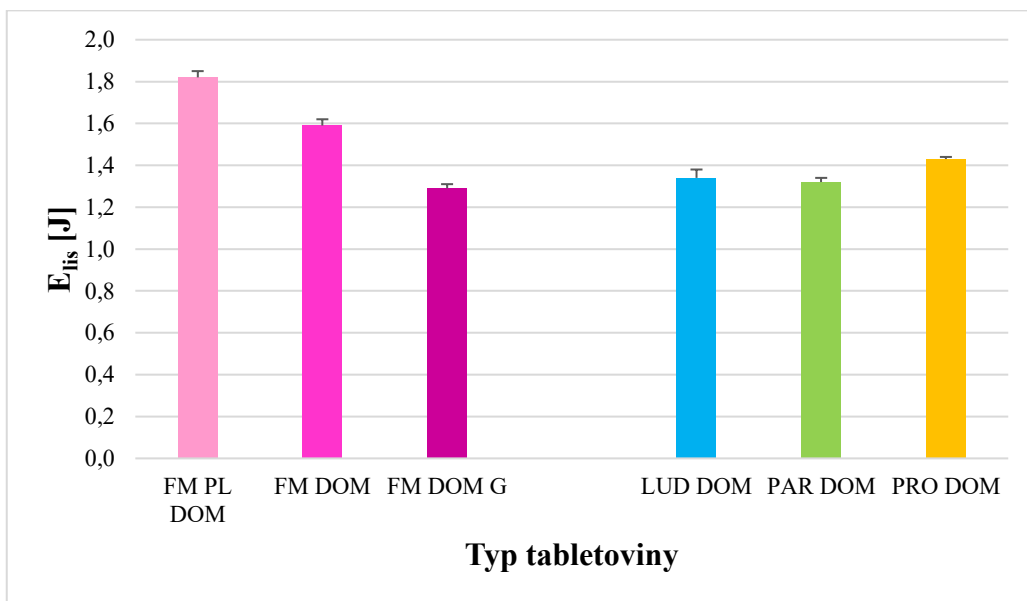
Graf č. 5 – Hodnoty E_3 : Liečivo DOM; LS 3 kN



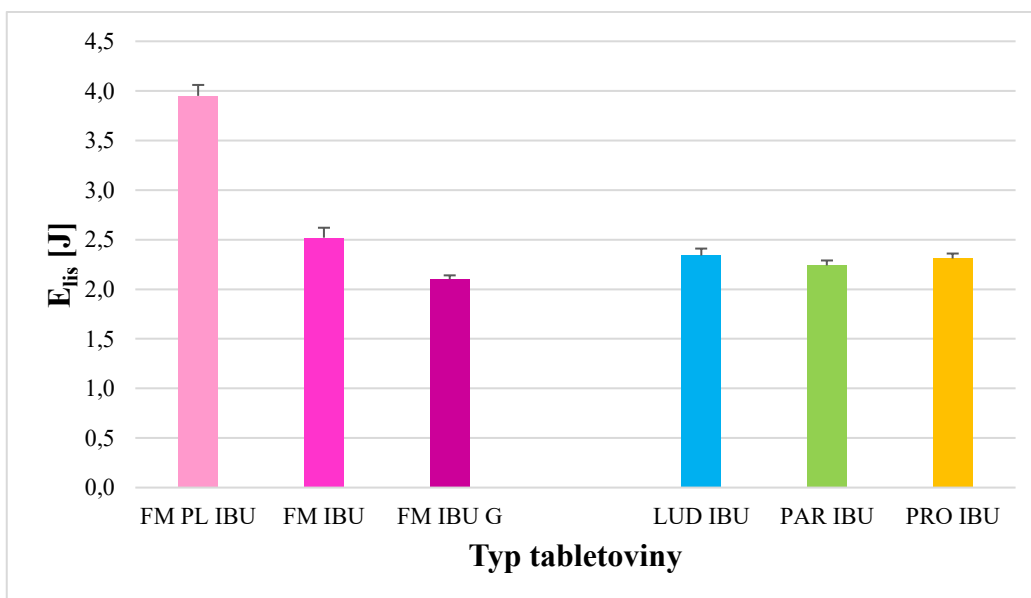
Graf č. 6 – Hodnoty E_3 : Liečivo IBU; LS 5 kN



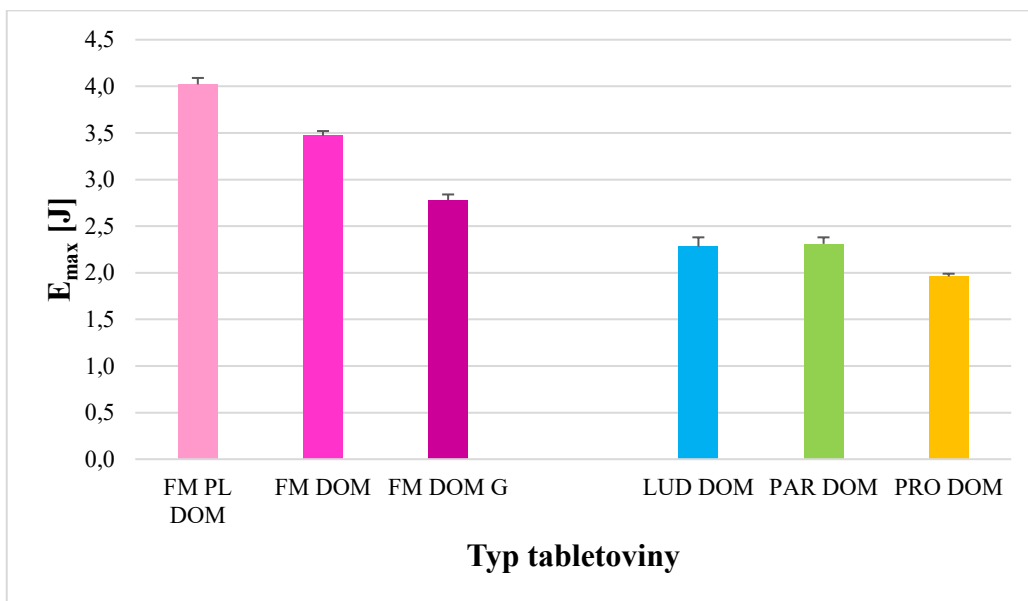
Graf č. 7 – Hodnoty E_{lis} : Liečivo DOM; LS 3 kN



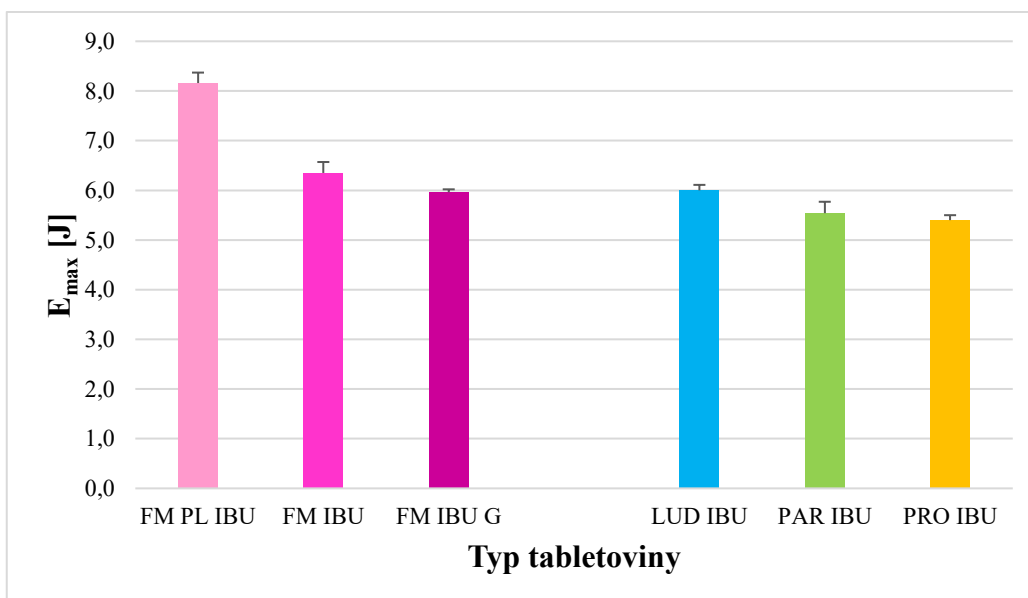
Graf č. 8 – Hodnoty E_{lis} : Liečivo IBU; LS 5 kN



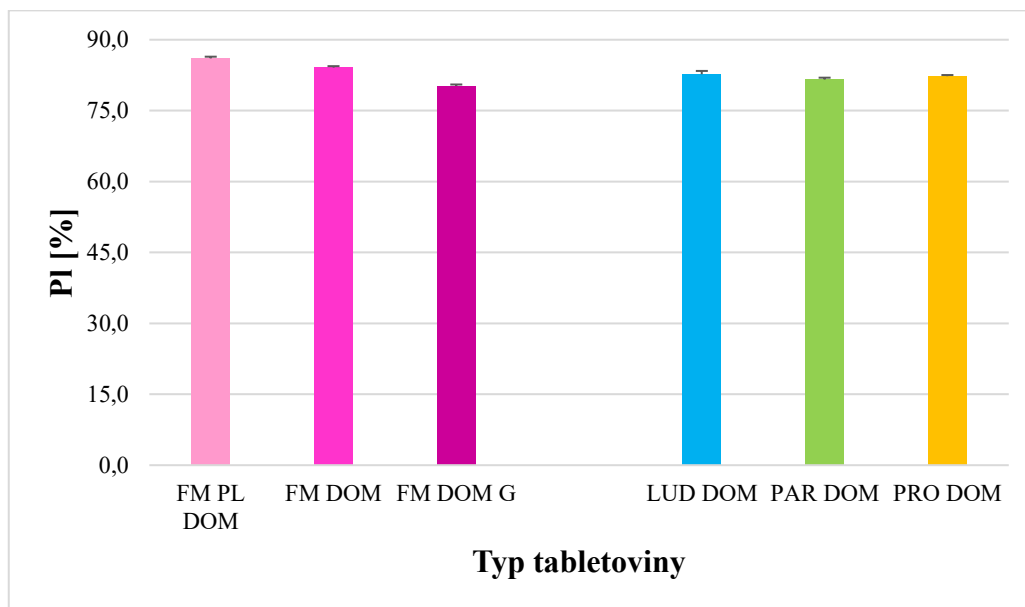
Graf č. 9 – Hodnoty E_{max} : Liečivo DOM; LS 3 kN



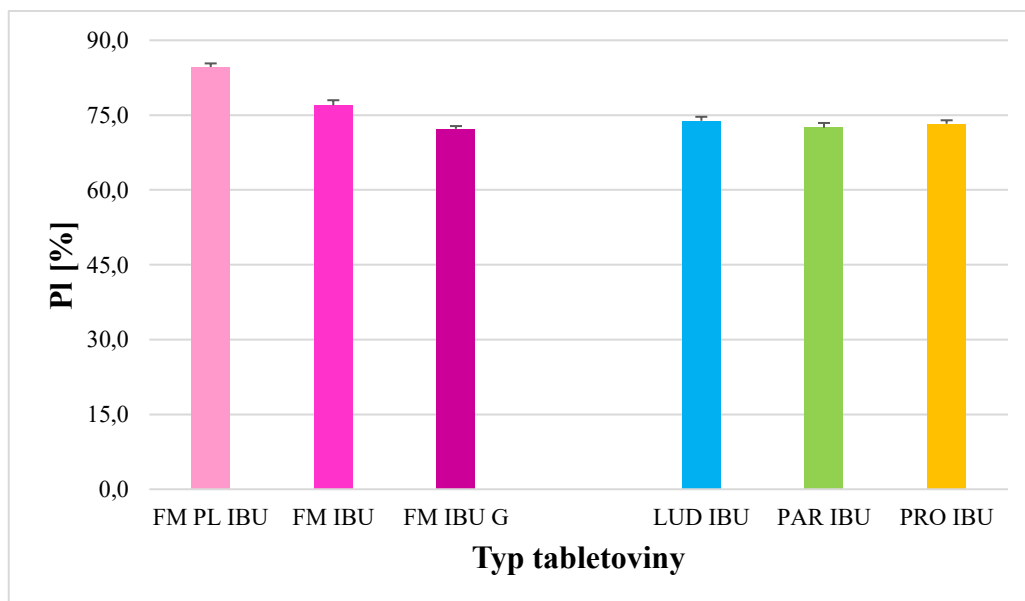
Graf č. 10 – Hodnoty E_{max} : Liečivo IBU; LS 5 kN



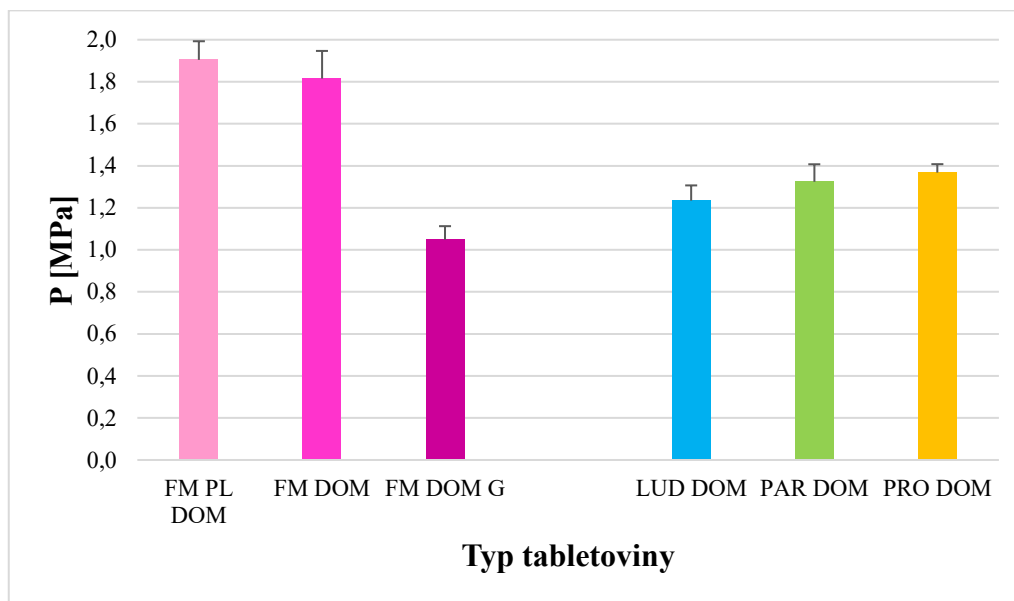
Graf č. 11 – Hodnoty PI: Liečivo DOM; LS 3 kN



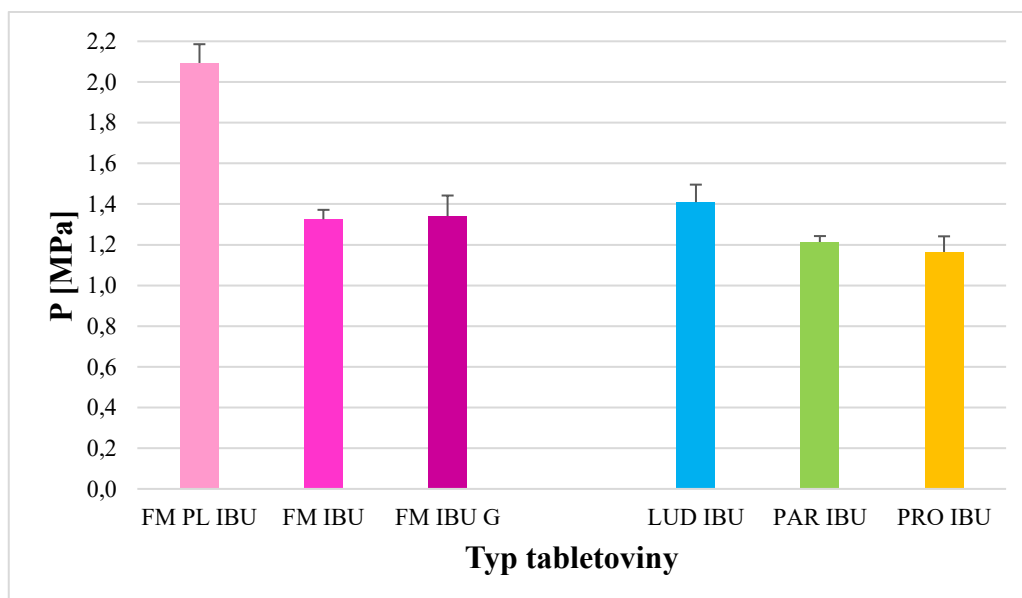
Graf č. 12 – Hodnoty PI: Liečivo IBU; LS 5 kN



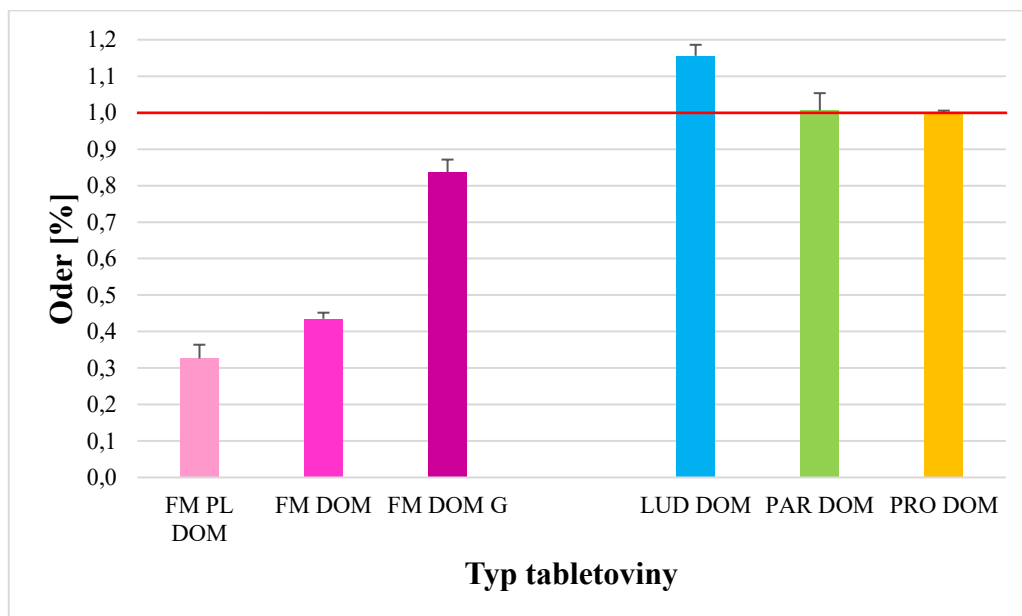
Graf č. 13 – Pevnosť tablet: Liečivo DOM; LS 3 kN



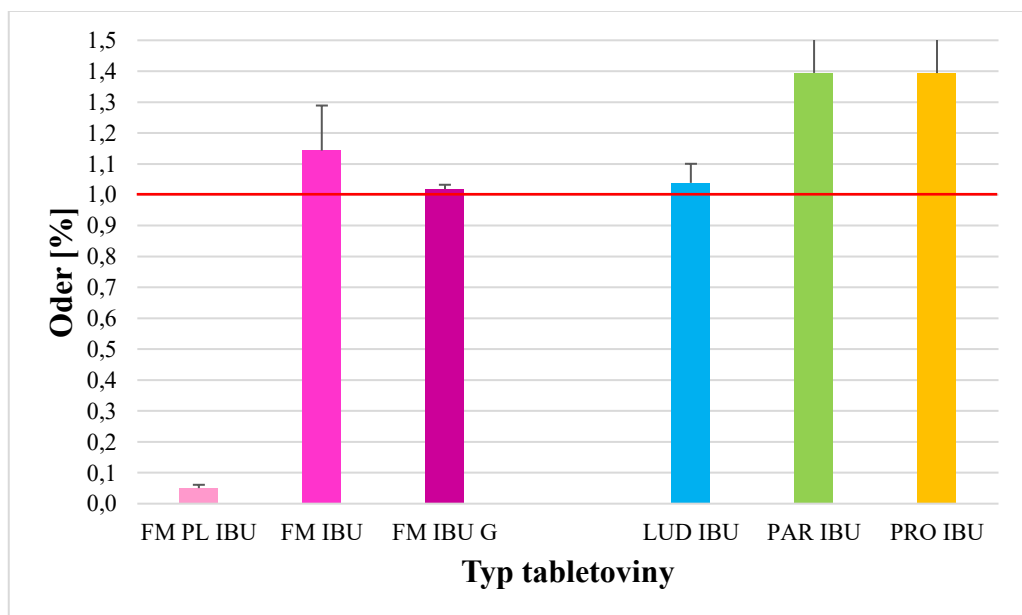
Graf č. 14 – Pevnosť tablet: Liečivo IBU; LS 5 kN



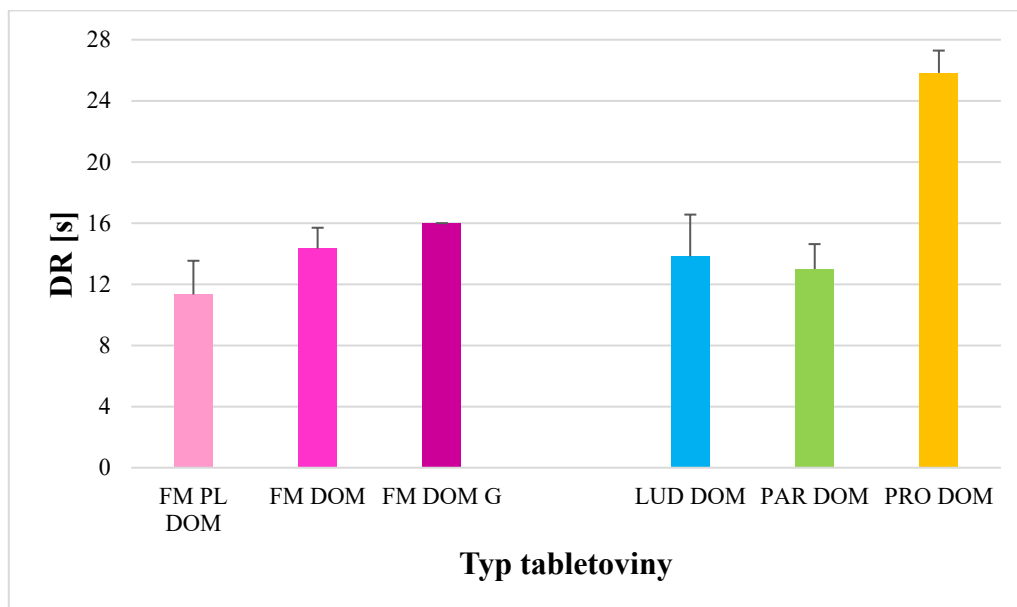
Graf č. 15 – Oder tablet: Liečivo DOM; LS 3 kN



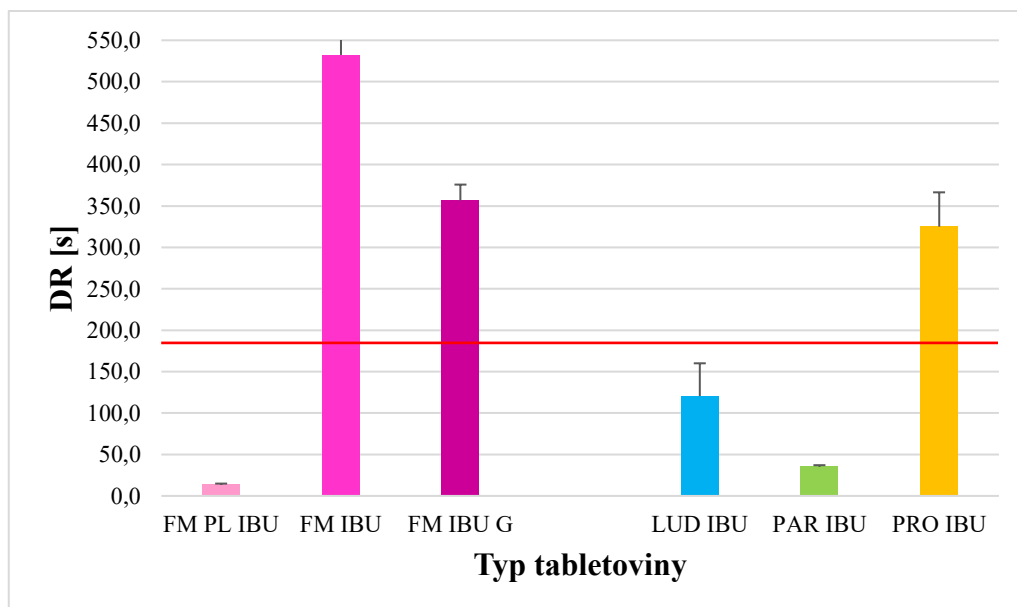
Graf č. 16 – Oder tablet: Liečivo IBU; LS 5 kN



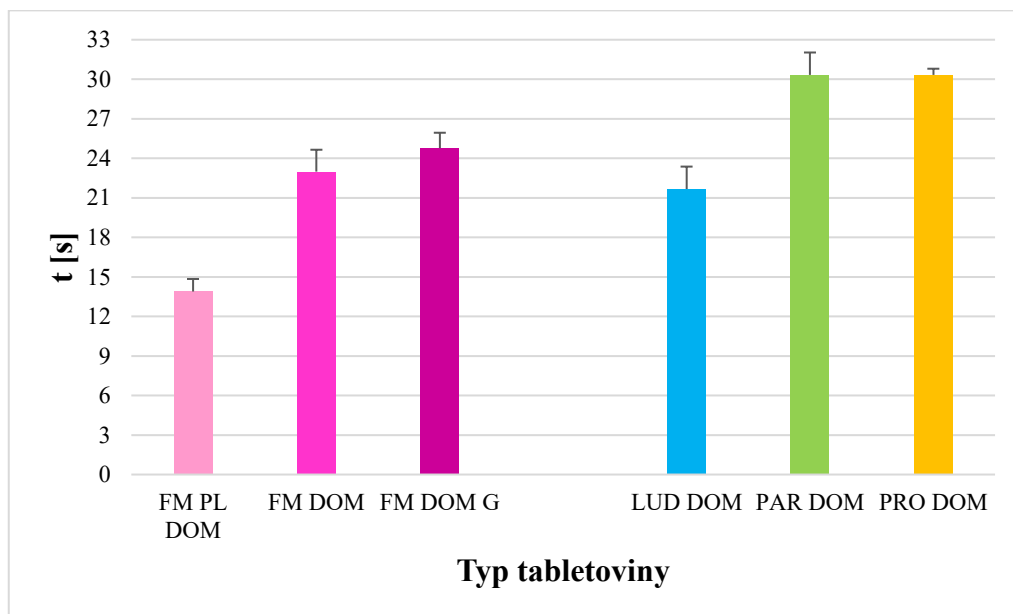
Graf č. 17 – Doba rozpadu tablet: Liečivo DOM; LS 3 kN



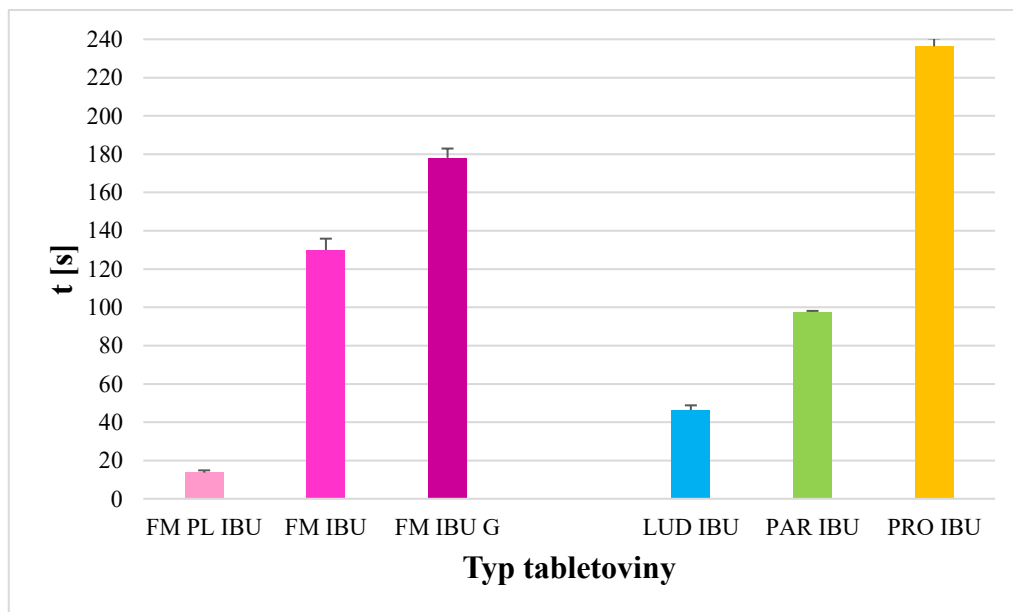
Graf č. 18 – Doba rozpadu tablet: Liečivo IBU; LS 5 kN



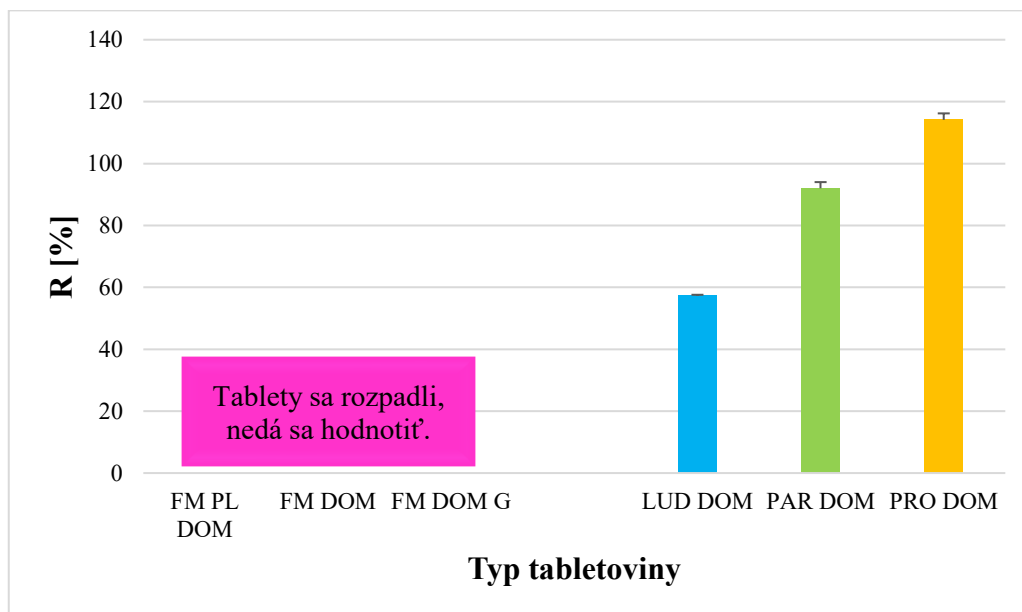
Graf č. 19 – Doba zmáčania tabliet: Liečivo DOM; LS 3 kN



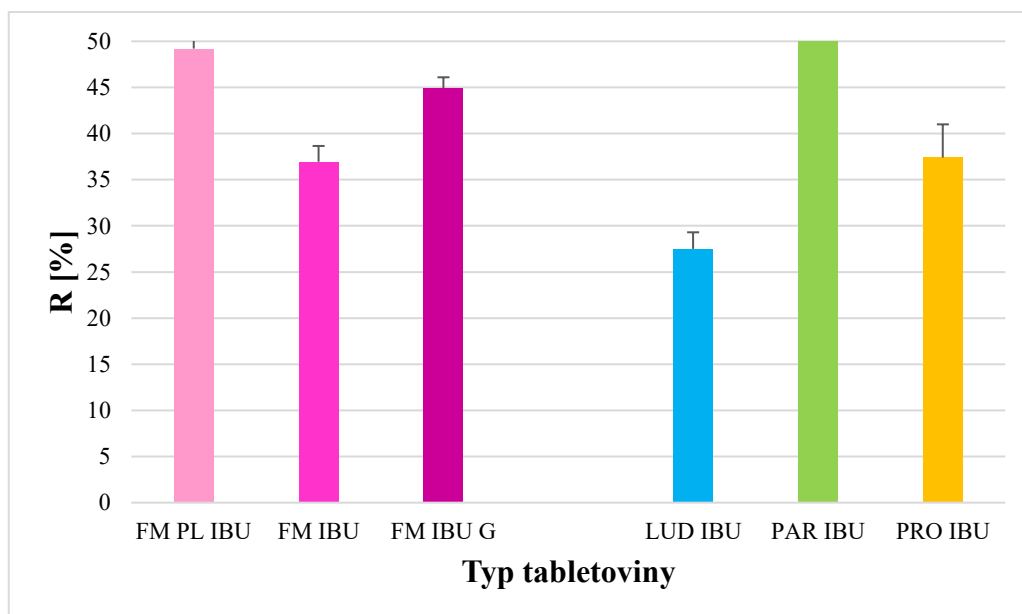
Graf č. 20 – Doba zmáčania tabliet: Liečivo IBU; LS 5 kN



Graf č. 21 – Absorpcia vody: Liečivo DOM; LS 3 kN



Graf č. 22 – Absorpcia vody: Liečivo IBU; LS 5 kN



8 DISKUSIA

Cieľom tejto diplomovej práce bolo štúdium tabletovín a tabliet z kopropocovaného suchého spojiva na báze cukorných alkoholov a mikrokryštalickej celulózy s názvom F-melt[®] typ M. Použité boli liečivá domperidon a ibuprofén. Koncentrácia domperidonu v tabletovine bola 10 %, teda dávka v jednej tablete s priemerom 7 mm bola 10 mg. Koncentrácia ibuprofenu v tabletovine bola 50 %, čo zodpovedá dávke 100 mg v jednej tablete s priemerom 9 mm. Súčasťou tabletovín bolo aj sladidlo sukralóza v koncentrácii 1 % a taktiež mazadlo stearan horečnatý alebo stearyl fumarát sodný v koncentráciách 1 % pri placebo tabletovinách a priamo lisovateľných tabletovinách a 1,5 % pri granulátoch.

Celkom bolo pripravených 6 tabletovín. Tri tabletoviny sa vzťahovali k liečivu domperidon (placebo, priamo lisovateľná tabletovina a granulát) a tablety boli lisované lisovacou silou 3 kN. Zvyšné tri tabletoviny súviseli s liečivom ibuprofén (placebo, priamo lisovateľná tabletovina a granulát). Pri lisovaní týchto tabliet bola použitá lisovacia sila 5 kN. Použité lisovacie sily boli rovnaké ako v diplomových prácach K. Jáglovej⁵¹ a M. Viškovej⁵², aby bolo možné porovnať jednotlivé formulácie a taktiež boli vybraté tak, aby sa hodnota pevnosti placebo tabliet pohybovala nad hornou hranicou optimálnej pevnosti tabliet v ťahu (1,12 MPa), pretože bol predpoklad, že obsah liečiva v tabletách bude pevnosť znižovať.^{53,54} Z každej tabletoviny bola vyššou lisovacou silou vylisovaná ešte jedna tableta. Vybraté lisovacie sily zaistili prakticky bezporézne tablety, čo potvrdili snímky zo skenovacej elektrónovej mikroskopie (obrázok č. 6) a tablety tak mohli byť použité pri stanovení pórovitosti.

Hodnotené parametre boli energetický profil lisovacieho procesu, pevnosť tabliet v ťahu, oder, pórovitosť, doba rozpadu tabliet a taktiež doba zmáčania a absorpcie vody.

Výsledky práce sú zaznamenané v tabuľkách č. 6 – 29 a grafoch č. 1 – 22.

8.1 Hodnotenie tokových vlastností

Namerané hodnoty tokových vlastností sú uvedené v tabuľkách č. 7 – 13.

Sypnosť bola stanovovaná metódou merania času, za ktorý sa sypala otvorom určitá hmotnosť prášku. V prípade tabletovín FM PL DOM, FM DOM, FM PL IBU a FM IBU to bolo 25 g a v prípade FM DOM G a FM IBU G 15 g tabletoviny. Tabletovina FM PL DOM, ktorá obsahovala 1 % stearanu horečnatého sa sypala rýchlejšie než FM PL IBU s 1 % stearyl-fumarátom sodným, a teda mala o trochu lepšiu sypnosť. Veľmi zlú sypnosť vykazovali tabletoviny s obsahom liečiv. Tie sa vôbec nesypali ani pri použití násypky s väčším priemerom (12 mm, 15 mm).

Ďalej bola testovaná sypná hustota a hustota po sklepaní, z ktorých bol vypočítaný Index stlačiteľnosti a Hausnerov pomer. Tabletoviny bez obsahu liečiv vykazovali podľa Českého liekopisu⁴⁵ primeraný charakter toku, keďže hodnoty Hausnerovho pomeru sa pohybovali v rozmedzí 1,19 – 1,25. U tabletovín s liečivami sa charakter toku zhoršil. Najhorší charakter toku však dosahovali tabletoviny s obsahom liečiv pripravované granuláciou, čo sa neočakávalo. Spomedzi všetkých tabletovín mala najlepšiu charakter toku tabletovina FM PL DOM.

8.2 Hodnotenie energetického lisovacieho profilu

Hodnoty energetického profilu lisovacieho procesu uvádzajú tabuľky č. 14 – 15 a sú znázornené v grafoch č. 1 – 12.

8.2.1 Tablety s domperidonom

Graf č. 1 popisuje hodnoty energie predlisovania (E_1) pri lisovacej sile 3 kN pre jednotlivé tabletoviny. E_1 je energia spotrebovaná na trenie jednotlivých častíc medzi sebou a trenie častíc o matricu. Najvyššie hodnoty energie predlisovania dosahovala formulácia FM PL DOM, s obsahom častíc nepravidelného tvaru kde dochádzalo k väčšiemu treniu.³⁶ Po pridaní domperidonu došlo k miernemu poklesu E_1 , čo bolo spôsobené menšími časticami domperidonu (*obrázok č. 4*), ktoré vyplňali medzičasticový priestor koprocessovaného suchého spojiva.⁵⁴ Väčší pokles bol zaznamenaný pri formulácii FM DOM G, ktorá bola pripravená suchou granuláciou.

Pri porovnaní tabliet rôznych koprocesovaných suchých spojív s domperidonom dosahovala najvyššiu hodnotu tabletovina FM DOM. Naopak najnižšiu hodnotu vykazovala formulácia PRO DOM⁵¹ obsahujúca mikrokryštalickú celulózu a koloidný oxid kremičitý, ktoré majú lubrikačný účinok. Medzi hodnotami LUD DOM a PAR DOM nebol zaznamenaný štatisticky významný rozdiel.⁵¹

Graf č. 3 uvádza hodnoty energie plastickej deformácie (E_2) pri lisovacej sile 3 kN pre jednotlivé tabletoviny. Táto energia sa spotrebováva na plastickejšiu deformáciu častíc behom lisovania. Určuje schopnosť materiálu zostať kompaktný a priamo ovplyvňuje pevnosť tabliet v ťahu.⁵⁴ FM PL DOM dosahovala najvyššie hodnoty E_2 . Pozitívny vplyv mal obsah mikrokryštalickej celulózy, ktorá sa plastickejšie deformuje. Liečivo domperidon zapríčinilo pokles tejto energie, pri granulovanej tabletovine s domperidonom bol pokles výraznejší. Z koprocesovaných suchých spojív mal najvyššiu E_2 FM DOM, čo súviselo s obsahom mikrokryštalickej celulózy a malých častíc. O niečo nižšiu hodnotu vykazovala formulácia PRO DOM⁵¹, ktorá taktiež obsahovala mikrokryštalickú celulózu, dokonca vo väčšom množstve. Najnižšiu hodnotu dosahovali formulácie LUD DOM a PAR DOM, medzi ktorými nebol štatisticky významný rozdiel.⁵¹

Graf č. 5 znázorňuje hodnoty energie elastickej deformácie (E_3) pri lisovacej sile 3 kN pre jednotlivé tabletoviny. Táto energia je uvoľnená z tablety po ukončení lisovacieho procesu. Všetky formulácie mali blízke hodnoty, ktoré sa pohybovali v rozmedzí 0,23 – 0,26 J.

Graf č. 7 popisuje hodnoty energie lisovania (E_{lis}) pri lisovacej sile 3 kN pre jednotlivé tabletoviny. Energia lisovania je daná súčtom energií plastickej deformácie a elastickej deformácie. Hodnoty E_{lis} vychádzali predovšetkým z E_2 , u ktorej boli významnejšie rozdiely medzi jednotlivými formuláciami. Priebeh závislosti E_{lis} bol teda zhodný s E_2 . Nižšie hodnoty E_{lis} dosahovali formulácie s domperidonom (FM DOM, FM DOM G).

Graf č. 9 uvádza hodnoty celkovej energie (E_{max}) pri lisovacej sile 3 kN pre jednotlivé tabletoviny. Celková energia lisovania (E_{max}) je vyjadrená ako súčet všetkých energií spotrebovaných pri lisovaní ($E_1 + E_2 + E_3$). Najvyššiu hodnotu E_{max} vykazovala placebo formulácia FM PL DOM, čo súviselo s najvyššou hodnotou

E_1 a E_2 . Po pridaní liečiva domperidon došlo k zníženiu E_{\max} . Najvyšší pokles E_{\max} bol však zaznamenaný u tabletoviny FM DOM G. Z formulácií obsahujúcich domperidon a jednotlivé koprocesované suché spojivá dosahovala najvyššiu hodnotu E_{\max} formulácia FM DOM. PRO DOM vykazovala naopak najnižšiu hodnotu E_{\max} , ktorá súvisela s najnižšou hodnotou E_1 .⁵¹

Graf č. 11 znázorňuje hodnoty plasticity (P_1) pri lisovacej sile 3 kN pre jednotlivé tabletoviny. Plasticita je daná pomerom energie plastickej deformácie (E_2) a súčtu energií plastickej (E_2) a elastickej (E_3) deformácie. Keďže medzi hodnotami E_3 neboli štatisticky významné rozdiely, zistené hodnoty plasticity boli dané predovšetkým hodnotami E_2 . Najvyššiu hodnotu plasticity vykazovala tabletovina FM PL DOM. Pridanie domperidonu plasticitu znižovalo, no granulácia tabletoviny ju znižovala o niečo viac. Plasticita u FM DOM bola o trochu vyššia než u ostatných formulácií s inými koprocesovanými suchými spojivami, medzi ktorými neboli štatisticky významné rozdiely.⁵¹

8.2.2 Tablety s ibuprofénom

Graf č. 2 znázorňuje hodnoty energie predlisovania (E_1) pri lisovacej sile 5 kN pre jednotlivé tabletoviny. Najvyššie hodnoty E_1 boli namerané u tabliet FM PL IBU, čo bolo spôsobené nepravidelnými časticami tohto koprocesovaného suchého spojiva. Po pridaní ibuprofenu sa hodnota E_1 len veľmi ľahko znížila. Vplyvom granulácie nedošlo k štatisticky významnej zmene. Z koprocesovaných suchých spojív dosahoval najnižšiu hodnotu E_1 PRO IBU, čo súviselo s obsahom mikrokryštalickej celulózy a koloidného oxidu uhličitého, ktoré znižovali trenie častí o seba aj o matricu.⁵² O niečo vyššie hodnoty vykazovala formulácia PAR IBU.⁵² Najvyššie hodnoty dosahovali FM IBU a LUD IBU⁵², ale rozdiely v hodnotách neboli výrazné.

Graf č. 4 popisuje hodnoty energie plastickej deformácie (E_2) pri lisovacej sile 5 kN pre jednotlivé tabletoviny. Najvyššie hodnoty dosahovala tabletovina FM PL IBU. Opäť to súviselo so zložením tohto koprocesovaného suchého spojiva. Liečivo ibuprofén (*obrázok č. 5*), ktoré malo častice doštičkového tvaru, túto energiu značne znížilo. Dôvodom bola aj jeho vysoká koncentrácia v tabletách (50 %). Ešte nižší pokles nastal pri granulovanej tabletovine FM IBU G. Ibuprofén výrazne znížil

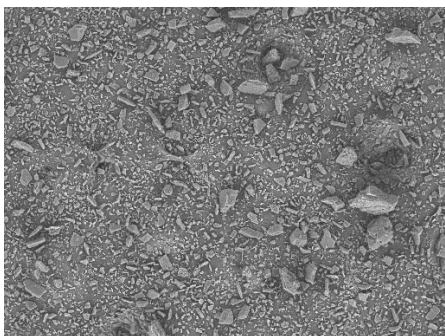
hodnotu E_2 v kombinácii so všetkými koprocesovanými suchými spojivami. Najvyššiu hodnotu dosahovala formulácia FM IBU, medzi ostatnými formuláciami neboli štatisticky významný rozdiel.⁵²

Graf č. 6 uvádza hodnoty energie elastickej deformácie (E_3) pri lisovacej sile 5 kN pre jednotlivé tabletoviny. Medzi hodnotami jednotlivých formulácií neboli zistené žiadne štatisticky významné rozdiely.⁵² Z toho vyplýva, že hodnoty neovplyvnil ani vysoký obsah ibuprofenu.

Graf č. 8 znázorňuje hodnoty energie lisovania (E_{lis}) pri lisovacej sile 5 kN pre jednotlivé tabletoviny. Hodnoty E_3 boli u každej formulácie zrovnateľné, preto hodnoty E_{lis} vychádzali predovšetkým z E_2 , kde boli rozdiely významnejšie a priebeh závislosti bol teda zhodný. Tabletoviny s ibuprofénom (FM IBU, FM IBU G) vykazovali nižšie hodnoty E_{lis} než placebo tablety FM PL IBU.

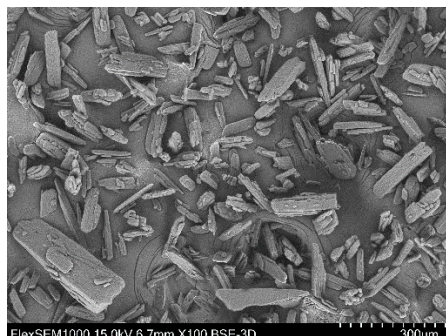
Graf č. 10 popisuje hodnoty celkovej energie (E_{max}) pri lisovacej sile 5 kN pre jednotlivé tabletoviny. Placebo formulácia FM PL IBU vykazovala najvyššiu hodnotu E_{max} , čo súviselo a najvyššou hodnotou E_2 . Pri formuláciách s liečivom ibuprofén bol zaznamenaný značný pokles E_{max} , čo súviselo s nižšou hodnotou E_2 a taktiež s obsahom ibuprofenu, ktorý zhoršoval lisovateľnosť. Formulácia FM IBU dosahovala najvyššiu hodnotu E_{max} v porovnaní s inými koprocesovanými suchými spojivami. Hodnota E_{max} klesala v poradí LUD IBU, PAR IBU, PRO IBU, čo súviselo s hodnotami E_1 .⁵²

Graf č. 12 uvádza hodnoty plasticity (PI) pri lisovacej sile 5 kN pre jednotlivé tabletoviny. Formulácia FM PL DOM dosahovala najvyššiu hodnotu plasticity. Po pridaní ibuprofenu došlo k jej zníženiu. Najnižší pokles bol však zaznamenaný pri formulácii FM IBU G v dôsledku granulácie tabletoviny. Z tabletovín obsahujúcich ibuprofén a jednotlivé koprocesované suché spojivá vykazovala formulácia FM IBU najvyššiu hodnotu plasticity. Medzi ostatnými hodnotami neboli štatisticky významné rozdiely.⁵²



Obrázok č. 4 – Častice domperidonu, zväčšenie 100×

Veľkosť častíc: $D_v(10)$ 3,17 μm ;
 $D_v(50)$ 10,9 μm ; $D_v(90)$ 40,2 μm ⁵¹



Obrázok č. 5 – Častice ibuprofenu, zväčšenie 100×

Veľkosť častíc: $D_v(10)$ 14,1 μm ;
 $D_v(50)$ 60,2 μm ; $D_v(90)$ 298 μm ⁵²

8.3 Hodnotenie pevnosti v ťahu a oderu tablet

Zistené hodnoty pevnosti tablet v ťahu sú uvedené v tabuľkách č. 16 – 21 a znázornené v grafoch č. 13 – 14. Hodnoty oderu sú uvedené v tabuľkách č. 22 – 23 a zobrazené v grafoch č. 15 – 16. Liekopis definuje ako prijateľnú hranicu úbytku hmotnosti do 1 %, žiadna z tablet sa nesmie zlomiť alebo inak poškodiť.⁵⁵

8.3.1 Tablety s domperidonom

Graf č. 13 popisuje hodnoty pevnosti tablet v ťahu pri lisovacej sile 3 kN pre jednotlivé tabletoviny. Formulácia FM PL DOM vykazovala najvyššie hodnoty pevnosti tablet v ťahu. Mohlo to byť spôsobené kombináciou krehkých, plastických a elastických pomocných látok. Krehké materiály sa počas procesu lisovania fragmentujú a vytvárajú nové medzipovrchy, zatiaľ čo plastické a elastické materiály poskytujú dobré spájacie vlastnosti.³⁶ Po pridaní liečiva domperidon sa hodnota pevnosti tablet v ťahu len ľahko znížila, zatiaľ čo u granulovanej tabletoviny FM DOM G bol zaznamenaný výrazný pokles pevnosti. Dôvodom boli väčšie častice granulátu a vyšší obsah mazadla. Hodnoty korelovali s hodnotami E_2 . Pri porovnaní tablet s domperidonom a koprocesovanými suchými spojivami dosahovala formulácia FM DOM najvyššiu pevnosť v ťahu. Najnižšia hodnota bola nameraná u LUD DOM.⁵¹ Medzi formuláciami PAR DOM a PRO DOM nebol zaznamenaný

štatisticky významný rozdiel.⁵¹ Pevnosť všetkých tabliet jednotlivých formulácií sa pohybovala nad hranicou optimálnej pevnosti 1,12 MPa,⁵³ s výnimkou tabliet FM DOM G.

Graf č. 15 uvádza hodnoty oderu tabliet pri lisovacej sile 3 kN pre jednotlivé tabletoviny. Hodnoty korelovali s hodnotami pevnosti tabliet v ťahu. Ako sa očakávalo, najnižšiu hodnotu oderu vykazovali placebo tablety FM PL DOM, ktoré dosahovali najvyššiu pevnosť v ťahu. Po pridaní domperidonu došlo k zvýšeniu oderu. Najväčší nárast bol značný u tabliet FM DOM G. Z tabliet obsahujúcich domperidon a jednotlivé koprocesované suché spojivá vykazovali najnižšie hodnoty oderu tablety FM DOM. Naopak najvyššie hodnoty boli namerané u tabliet LUD DOM (1,1559 %).⁵¹ Medzi jednotlivými hodnotami oderu tabliet PAR DOM a PRO DOM nebol zaznamenaný štatisticky významný rozdiel.⁵¹ Všetky tablety, okrem LUD DOM, boli dostatočne mechanicky odolné. Ich hodnoty oderu nepresiahli limit 1 %. Vyhovovali teda liekopisným požiadavkám.

8.3.2 Tablety s ibuprofénom

Graf č. 14 znázorňuje hodnoty pevnosti tabliet v ťahu pri lisovacej sile 5 kN pre jednotlivé tabletoviny. Najvyššie hodnoty pevnosti tabliet v ťahu boli namerané u tabliet FM PL IBU a korešpondovali s hodnotami E₂. Dôvodom bol obsah pomocných látok (mikrokryštalická celulóza, mannitol), ktoré zlepšujú lisovateľnosť a spôsobujú vyššiu pevnosť tabliet. Po pridaní ibuprofenu došlo k výraznému zníženiu pevnosti tabliet u oboch formulácií, medzi hodnotami nebol štatisticky významný rozdiel. Toto zistenie nekorelovalo s hodnotami E₂, ktoré boli nižšie v prípade FM IBU G. Hodnoty pevnosti tabliet v ťahu sa pohybovali nad hornou hranicou optimálnej pevnosti 1,12 MPa.⁵³ Spomedzi tabletovín, ktoré obsahovali jednotlivé koprocesované suché spojivá a liečivo, dosahovali najvyššiu pevnosť tablety LUD IBU⁵², čo nekorelovalo s hodnotami E₂, kde najvyššiu hodnotu vykazovala formulácia FM IBU. Medzi hodnotami tabletovín PAR IBU a PRO IBU, ktoré vykazovali najnižšiu pevnosť neboli štatisticky významné rozdiely.⁵²

Graf č. 16 popisuje hodnoty oderu tabliet pri lisovacej sile 3 kN pre jednotlivé tabletoviny. Výsledky odhalili, že tablety FM PL IBU, ktoré dosahovali najvyššiu

pevnosť v ťahu vykazovali veľmi nízku hodnotu oderu (0,0502 %). Po pridaní ibuprofenu sa hodnoty oderu výrazne zvýšili. U tabliet FM IBU dokonca presiahli liekopisný limit $\leq 1\%$ (1,143 %). V porovnaní všetkých tabliet s koprocesovanými suchými spojivami a liečivom vykazovali najnižšiu hodnotu oderu tablety LUD IBU⁵², ktoré ako jediné vyhovovali požiadavkám liekopisu. Ostatné formulácie presahovali limit 1 %. Najvyššie hodnoty oderu dosahovali tablety PAR IBU a PRO IBU⁵², medzi ktorými neboli zaznamenané štatisticky významné rozdiely.

8.4 Hodnotenie doby rozpadu, zmáčania, absorpcie vody a pórovitosti tabliet

Namerané hodnoty doby rozpadu tabliet sú uvedené v tabuľkách č. 26 – 27 a sú zobrazené v grafoch č. 17 – 18. Podľa Európskeho liekopisu by mala byť doba rozpadu ODT do 3 min¹, podľa odporúčania FDA dokonca do 30 s.² Nie všetky formulácie, ktoré boli v tejto práci hodnotené, tieto podmienky splnili. Hodnoty doby zmáčania a absorpcie vody uvádzajú tabuľky č. 28 – 29 a znázorňujú grafy č. 19 – 22. Čas zmáčania a pomer absorpcie vody sú schopnosti tabliet absorbovať vodu kapilárnymi silami, čo spôsobuje narušenie medzičasticovej väzby a rýchlejší rozpad. Tieto parametre závisia od štruktúry tabliet, rozpustnosti látok a taktiež pomeru rozpustných a nerozpustných látok.⁵⁴

8.4.1 Tablety s domperidonom

Graf č. 17 znázorňuje hodnoty doby rozpadu tabliet pri lisovacej sile 3 kN pre jednotlivé tabletoviny. Najkratšia doba rozpadu bola zaznamenaná u placebo tabliet FM PL DOM (11,33 s), ktorá korelovala s najkratším časom zmáčania (graf č. 19). Hodnoty ale nekorelovali s hodnotami pevnosti v ťahu. Dôvodom bol vplyv superrozvoľňovadla krosprovidonu, ktorý zaisťoval rýchly rozpad. Po pridaní hydrofóbneho liečiva domperidon došlo k predĺženiu doby rozpadu. Výraznejší nárast bol pozorovaný u formulácie FM DOM G (16,0 s). V porovnaní tabliet obsahujúcich domperidon sa najrýchlejšie rozpadla formulácia PAR DOM, naopak najdlhšiu dobu rozpadu sme mohli pozorovať u tabliet PRO DOM (25,83 s).⁵¹ Všetky z týchto

formulácií vyhoveli požiadavkám Európskeho liekopisu, ktorý stanovuje limit doby rozpadu do 3 min.¹

Graf č. 19 popisuje hodnoty doby zmáčania tabliet pri lisovacej sile 3 kN pre jednotlivé tabletoviny. Všetky tablety obsahujúce koprocesované suché spojivo F-melt[®] vykazovali relatívne nízku dobu zmáčania. Dôvodom bol vysoký obsah vo vode rozpustného mannitolu. Najnižšia hodnota bola pozorovaná pri FM PL DOM, čo súviselo aj s dobou rozpadu, ktorá bola u týchto tabliet najkratšia (graf č. 17). Po pridaní domperidonu sa čas zmáčania zvýšil, čo súviselo s tým, že častice liečiva vyplnili póry v štruktúre tablety. Pri porovnaní FM DOM a FM DOM G možno pozorovať, že tablety FM DOM G mali dlhší čas zmáčania. Tieto hodnoty korelovali s hodnotami doby rozpadu. Pri formulácii s jednotlivými koprocesovanými suchými spojkivami a domperidonom bol najvyšší čas zmáčania zaznamenaný u tabliet PAR DOM a PRO DOM, medzi ktorými neboli štatisticky významné rozdiely.⁵¹ Najrýchlejšie boli zmáčané tablety LUD DOM (21,67 s), čo nekorelovalo s dobou rozpadu.⁵¹

Graf č. 21 uvádza hodnoty absorpcie vody pri lisovacej sile 3 kN pre jednotlivé tabletoviny. Pri tejto skúške sa tablety s obsahom F-meltu[®] rozpadli. F-melt[®] vo svojom zložení obsahuje Neusilin[®], čo je syntetická amorfná forma metakremičitanu horečnato-hlinitého (MAS), ktorá zadržiava vodu, a tým zvyšuje hmotnosť navlhčených výliskov a taktiež obsah napučiacich pomocných látok (krospovidon, mikrokryštalická celulóza).³⁶ Tablety F-meltu[®] nebolo možné odvážiť, pretože sa rozpadli a následne sa s nimi nedalo manipulovať pomocou pinzety a tak ich nebolo možné hodnotiť.

8.4.2 Tablety s ibuprofénom

Graf č.18 uvádza hodnoty doby rozpadu tabliet pri lisovacej sile 5 kN pre jednotlivé tabletoviny. Formulácia FM PL IBU vykazovala najkratšiu dobu rozpadu (13,50 s) a spĺňala aj odporúčanie FDA (< 30 s).² Možno to vysvetliť vysokou pórovitosťou výliskov (tabuľka č. 25), ktorá viedla k zvýšenému prenikaniu vody do tabliet. Výsledky však nekorelovali s hodnotami pevnosti v ťahu, ktoré boli v prípade tejto formulácie najvyššie. Po pridaní ibuprofenu došlo k výraznému

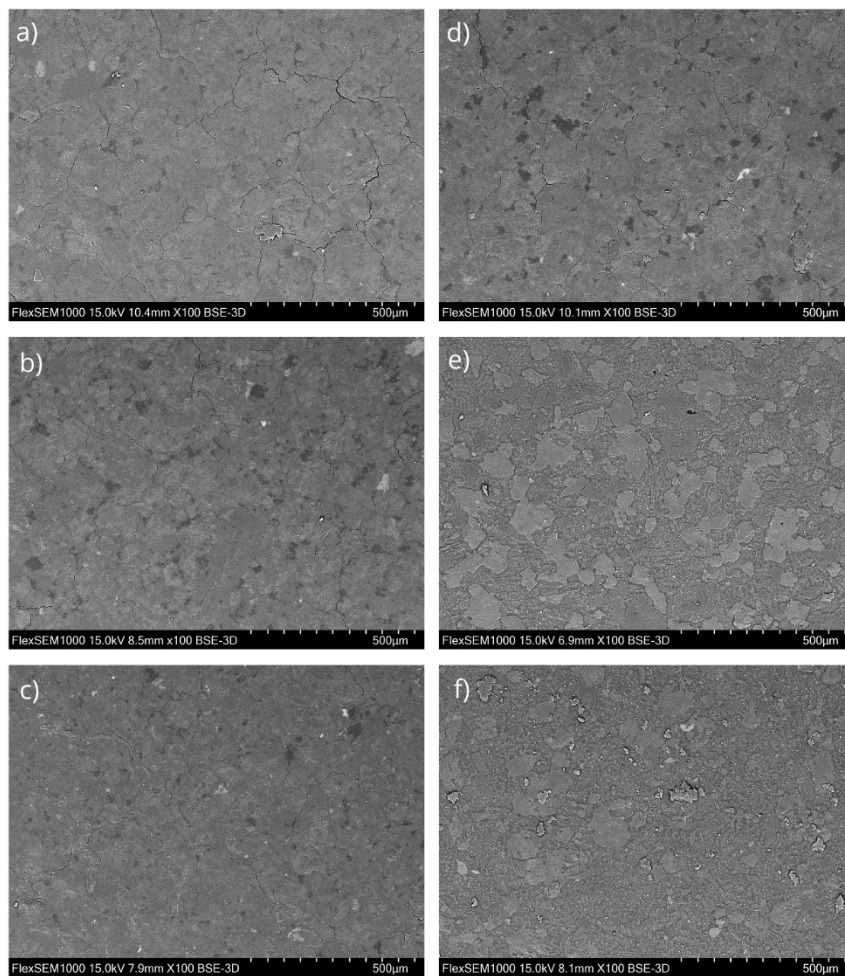
predĺženiu doby rozpadu, najmä v prípade FM IBU (532,33 s). Formulácia FM IBU G bola pripravená z granulátu, tablety mali nižšiu pevnosť a taktiež kratšiu dobu rozpadu (356,67 s) oproti FM IBU. Avšak ani jedna z týchto formulácií nevyhovela požiadavkám Európskeho liekopisu. Ibuprofén je vo vode prakticky nerozpustný a jeho obsah vo formuláciách bol 50 %, preto bol dlhší rozpad očakávaný. Okrem toho sa obsah superrozvoľňovadla znížil v prospech ibuprofenu. Z formulácií obsahujúcich koprocesované suché spojivá a ibuprofén dosahovali najvyššie hodnoty tablety FM IBU. Pri formuláciách PRO IBU došlo taktiež k výraznému predĺženiu doby rozpadu, ktorého hodnota nespĺňala liekopisné požiadavky.⁵² Dôvodom mohla byť interakcia medzi ibuprofénom a krosopovidonom v prítomnosti klznej látky stearanu horečnatého. Keďže Ludiflash® tiež obsahuje krosopovidon, rovnaká interakcia prebehla aj pri formulácii LUD IBU. Doba rozpadu týchto tabliet bola tiež vyššia, ale vyhovovala liekopisnému limitu.⁵² Táto interakcia bola študovaná v práci autorov Chohan a Chi.⁵⁶ Autori sa zaoberali dvoma typmi mazadiel, stearanom horečnatým a stearylfumarátom sodným. Vznik interakcie bol zistený iba v prípade stearanu horečnatého. To potvrdzuje aj práca Schiermeiera s Schmidta¹³, v ktorej autori použili kombináciu ibuprofenu a krosopovidonu bez mazadla. To bol dôvod, prečo bol v tejto práci pri formuláciách s ibuprofénom použitý stearylfumarát sodný. No doba rozpadu týchto tabliet bola aj tak vysoká. Najrýchlejšie sa rozpadli tablety PAR IBU (35,17 s).⁵² Parateck® ODT G2 obsahoval okrem pridaného liečiva, klznej látky a sukralózy iba mannitol a sodnú soľ kroskarmelózy a mal špecifickú štruktúru častíc, čo mohlo byť dôvodom rýchleho rozpadu tablety.⁵⁴

Graf č. 20 znázorňuje hodnoty doby zmáčania tabliet pri lisovacej sile 5 kN pre jednotlivé tabletoviny. Ako sa očakávalo, najrýchlejšie sa zmáčali tablety FM PL IBU, ktoré mali aj najrýchlejšiu dobu rozpadu a najvyššiu pórovitosť (tabuľka č. 25). Po pridaní hydrofóbného ibuprofenu sa doba zmáčania výrazne predĺžila u oboch formulácií, no v prípade FM IBU viac. Toto zistenie nekorelovalo s hodnotami doby rozpadu, keďže tablety FM IBU G sa rozpadli rýchlejšie než tablety FM IBU. Spomedzi tabliet s ibuprofénom a jednotlivými koprocesovanými suchými spojivami sa najrýchlejšie zmáčali tablety PRO IBU.⁵² Pri tejto formulácii bola zaznamenaná aj dlhá doba rozpadu. Dôvodom mohlo byť, že Prosolv® ODT G2 je zložený z piatich pomocných látok, vrátane kremičitej mikrokryštalickej celulózy,

ktorá kapilárnym mechanizmom umožňuje vstup vody do tablety.⁵⁴ Najrýchlejšie sa zmáčali tablety LUD IBU⁵², čo nekorelovalo s dobou rozpadu.

Graf č. 22 popisuje hodnoty absorpcie vody pri lisovacej sile 5 kN pre jednotlivé tabletoviny. Najvyššie hodnoty boli namerané u placebo tabliet FM PL IBU (49,21 %). Dôvodom bol obsah Neusilinu® v F-melte® a taktiež aj vyššia porozita tabliet FM PL IBU (tabuľka č. 25). Vplyvom vo vode nerozpustného liečiva ibuprofenu došlo k zníženiu absorpcie vody. Pri formuláciách FM IBU a FM IBU G boli rozdiely v hodnotách pevnosti a pórovitosti štatisticky nevýznamné, no pri tabletách FM IBU G bol pozorovaný nižší pokles absorpcie vody (44,94 %), než v prípade FM IBU (36,95 %). Najnižšie množstvo absorbovanej vody vykazovala formulácia LUD IBU (27,5 %) ⁵², čo mohlo súvisieť s obsahom polyvinylacetátu, ktorý má hydrofóbnu povahu. Najvyššie množstvo vody absorbovali tablety PAR IBU (51 %).⁵²

Hodnoty pórovitosti jednotlivých formulácií sú uvedené v tabuľkách č. 24 a 25. Pri tomto hodnotení boli použité takmer bezporézne tablety lisované vyššou lisovacou silou. Bezporéznosť potvrdili snímky zo skenovacej elektrónovej mikroskopie (*obrázok č. 6*). Pridanie domperidonu ku koprocessovanému suchému spojivu nemalo veľký vplyv na pórovitosť tablety. Ibuprofén pórovitosť tabliet výrazne znížil. Pri formuláciách FM PL IBU, FM IBU a FM IBU G hodnoty pórovitosti korelovali s dobou zmáčania tabliet, a v prípade placebo formulácie hodnoty porozity korelovali aj s hodnotami doby rozpadu.



Obrázok č. 6.– SEM snímky tablet: a) *FM PL DOM*; b) *FM DOM*; c) *FM DOM G*;
d) *FM PL IBU*; e) *FM IBU*; f) *FM IBU G*; zväčšenie 100×

9 ZÁVER

1. Hodnoty celkovej energie lisovania (E_{\max}) boli dané energiou predlisovania (E_1) a energiou plastickej deformácie (E_2), pretože rozdiely v energiách elastickej deformácie (E_3) boli zanedbateľné. Po pridaní liečiv bol zaznamenaný pokles celkovej energie lisovania. Priamo lisované formulácie F-meltu[®] s domperidonom a ibuprofénom vykazovali vyššie hodnoty E_{\max} oproti formuláciám s ostatnými koprocesovanými suchými spojivami.
2. Placebo tablety obsahujúce F-melt[®] vykazovali najvyššiu pevnosť v ťahu. Po pridaní domperidonu bol zaznamenaný ľahký pokles. Vplyvom granulácie bol pokles výraznejší. Priamo lisované formulácie s F-melt[®] s domperidonom vykazovali vyššiu pevnosť v ťahu oproti formuláciám s ostatnými koprocesovanými suchými spojivami. Po pridaní ibuprofenu sa pevnosť tabliet taktiež znížila a v porovnaní so všetkými formuláciami s testovanými koprocesovanými suchými spojivami nebola najvyššia. V tomto prípade granulácia hodnoty štatisticky výrazne neovplyvnila.
3. Oder tabliet koreloval s hodnotami pevnosti tabliet v ťahu. Obe liečivá hodnotu oderu zvýšili. Najnižšie hodnoty vykazovali placebo tablety. Liekopisný limit do 1 %⁵⁵ splnili všetky formulácie s domperidonom a zároveň boli hodnoty najnižšie zo všetkých študovaných koprocesovaných suchých spojív. V prípade liečiva ibuprofén bol oder priamo lisovaných tabliet nad limitom a u granulátu presne na limite. U tohto liečiva nebol oder najnižší v rámci všetkých hodnotených koprocesovaných suchých spojív.
4. Doba rozpadu placebo tabliet s obsahom F-meltu[®] bola najkratšia. Pridanie liečiv dobu rozpadu predĺžilo, v prípade ibuprofenu veľmi výrazne. Všetky formulácie s domperidonom sa však rozpadli do 30 sekúnd a splnili odporúčanie FDA², čo platilo aj pre formulácie s ostatnými koprocesovanými suchými spojivami. Najdlhšiu dobu rozpadu vykazovali priamo lisovateľné tablety F-melt[®] s ibuprofénom, a to aj v porovnaní s formuláciami s ostatnými

koprocessovanými suchými spojivami. Granulácia dobu rozpadu skrátila, no hodnota aj tak prekračovala liekopisný limit 3 minúty¹.

5. V diplomovej práci Kateřiny Jáglovej⁵¹ bolo zistené, že pre liečivo domperidon je najvhodnejšie koprecesované suché spojivo Parateck[®] ODT G2. Avšak kombinácia domperidonu a F-meltu[®] vykazovala vyššiu pevnosť, nižšiu odolnosť a rýchlejšiu dobu zmáčania tabliet. V hodnotách doby rozpadu nebol štatisticky významný rozdiel. Na základe týchto parametrov, dôležitých pre ODT, sa koprocessované suché spojivo F-melt[®] typ M javí ako najvhodnejšie pre liečivo domperidon.

6. Pre lisovanie ODT s obsahom liečiva ibuprofén vykazovalo na základe diplomovej práce Michaely Víškovej⁵² najlepšie vlastnosti koprocessované suché spojivo Ludiflash[®]. Pri kombinácii liečiva s F-meltom[®] boli pozorované horšie vlastnosti tabliet aj v prípade priamo lisovanej formulácie aj formulácie s granulátom. Pre liečivo ibuprofén sa F-melt[®] typ M nejaví ako najlepšie koprocessované suché spojivo zo všetkých testovaných suchých spojív.

10 ZOZNAM TABULIEK

Tabuľka č. 1 – Výhody a nevýhody ODT ^{9,16–18,22–24}	13
Tabuľka č. 2 – Porovnanie jednotlivých krokov pri výrobe tabliet priamym lisovaním, suchou a vlhkou granuláciou ²⁸	17
Tabuľka č. 3 – Zloženie tabletovín [%].....	29
Tabuľka č. 4 – Stupnica toku prášku podľa ČL 2023 ⁴⁵	31
Tabuľka č. 5 – Zhrnutie lisovacích parametrov.....	33
Tabuľka č. 6 – Veľkosť častíc tabletovín nameraná laserovou difrakciou	38
Tabuľka č. 7 – Sypnosť tabletovín	39
Tabuľka č. 8 – Sypná hustota, hustota po sklepaní, IS a HP; FM PL DOM	39
Tabuľka č. 9 – Sypná hustota, hustota po sklepaní, IS a HP; FM DOM.....	40
Tabuľka č. 10 – Sypná hustota, hustota po sklepaní, IS a HP; FM DOM G	40
Tabuľka č. 11 – Sypná hustota, hustota po sklepaní, IS a HP; FM PL IBU.....	41
Tabuľka č. 12 – Sypná hustota, hustota po sklepaní, IS a HP; FM IBU	41
Tabuľka č. 13 – Sypná hustota, hustota po sklepaní, IS a HP; FM IBU G	42
Tabuľka č. 14 – Energetický profil lisovacieho procesu tabletovín s DOM; LS 3 kN.....	42
Tabuľka č. 15 – Energetický profil lisovacieho procesu tabletovín s IBU; LS 5 kN	42
Tabuľka č. 16 – Pevnosť tabliet v ťahu: FM PL DOM; LS 3 kN.....	43
Tabuľka č. 17 – Pevnosť tabliet v ťahu: FM DOM; LS 3 kN	43
Tabuľka č. 18 – Pevnosť tabliet v ťahu: FM DOM G; LS 3 kN	44
Tabuľka č. 19 – Pevnosť tabliet v ťahu: FM PL IBU; LS 5 kN	44
Tabuľka č. 20 – Pevnosť tabliet v ťahu: FM IBU; LS 5 kN.....	45
Tabuľka č. 21 – Pevnosť tabliet v ťahu: FM IBU G; LS 5 kN.....	45
Tabuľka č. 22 – Oder tabliet s DOM; LS 3 kN	46
Tabuľka č. 23 – Oder tabliet s IBU; LS 5 kN.....	46
Tabuľka č. 24 – Pórovitosť tabliet s liečivom DOM.....	47
Tabuľka č. 25 – Pórovitosť tabliet s liečivom IBU	47
Tabuľka č. 26 – Doba rozpadu tabliet: Tablety s DOM; LS 3 kN.....	48
Tabuľka č. 27 – Doba rozpadu tabliet: Tablety s IBU; LS 5 kN	48
Tabuľka č. 28 – Doba zmáčania a absorpcie vody u tabliet s DOM; LS 3 kN	49
Tabuľka č. 29 – Doba zmáčania a absorpcie vody u tabliet s IBU; LS 5 kN	49

11 ZOZNAM GRAFOV

Graf č. 1 – Hodnoty E_1 : Liečivo DOM; LS 3 kN.....	50
Graf č. 2 – Hodnoty E_1 : Liečivo IBU; LS 5 kN.....	50
Graf č. 3 – Hodnoty E_2 : Liečivo DOM; LS 3 kN.....	51
Graf č. 4 – Hodnoty E_2 : Liečivo IBU; LS 5 kN.....	51
Graf č. 5 – Hodnoty E_3 : Liečivo DOM; LS 3 kN.....	52
Graf č. 6 – Hodnoty E_3 : Liečivo IBU; LS 5 kN.....	52
Graf č. 7 – Hodnoty E_{lis} : Liečivo DOM; LS 3 kN.....	53
Graf č. 8 – Hodnoty E_{lis} : Liečivo IBU; LS 5 kN.....	53
Graf č. 9 – Hodnoty E_{max} : Liečivo DOM; LS 3 kN.....	54
Graf č. 10 – Hodnoty E_{max} : Liečivo IBU; LS 5 kN.....	54
Graf č. 11 – Hodnoty P_l : Liečivo DOM; LS 3 kN.....	55
Graf č. 12 – Hodnoty P_l : Liečivo IBU; LS 5 kN.....	55
Graf č. 13 – Pevnosť tabliet: Liečivo DOM; LS 3 kN.....	56
Graf č. 14 – Pevnosť tabliet: Liečivo IBU; LS 5 kN.....	56
Graf č. 15 – Oder tabliet: Liečivo DOM; LS 3 kN.....	57
Graf č. 16 – Oder tabliet: Liečivo IBU; LS 5 kN.....	57
Graf č. 17 – Doba rozpadu tabliet: Liečivo DOM; LS 3 kN.....	58
Graf č. 18 – Doba rozpadu tabliet: Liečivo IBU; LS 5 kN.....	58
Graf č. 19 – Doba zmáčania tabliet: Liečivo DOM; LS 3 kN.....	59
Graf č. 20 – Doba zmáčania tabliet: Liečivo IBU; LS 5 kN.....	59
Graf č. 21 – Absorpcia vody: Liečivo DOM; LS 3 kN.....	60
Graf č. 22 – Absorpcia vody: Liečivo IBU; LS 5 kN.....	60

12 POUŽITÁ LITERATÚRA

1. KOLEKTÍV AUTOROV: European Pharmacopoeia. 11.0. Strasbourg. Council of Europe, 2022, s. 1006. ISBN 978-92-871-9096-3.
2. Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets. [Online], 2008. (cit. 27-3-2024) Dostupné z: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
3. JIVRAJ, M., MARTINI, L. G., THOMSON, C. M.: An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. Pharm Sci. Technol. Today. 2000, 3(2), s. 58–63. ISSN 1461-5347.
4. YAPAR, E. A.: Orally Disintegrating Tablets: An Overview. JAPS. 2014, 4(2), s. 118–125. ISSN 2231-3354
5. KREJZOVÁ, E., BĚLOHLAV, Z.: Maskování chuti účinných látek u orálně dispergovatelných tablet. Chem. Listy. 108, 2014, s. 17–24.
6. RABIŠKOVÁ, M., VETCHÝ, D.: Orálně dispergovatelné tablety. Praktické lékárenství. 2007, 4, s. 181–183.
7. GAJZIOK, J., RABIŠKOVÁ, M.: Orálně dispergovatelné lékové formy a technologie jejich výroby. Čes.Slov.Farm. 2010, 59(6), s. 251–255.
8. HANNAN, PA., KHAN, JA., KHAN, A., SAFIULLAH, S.: Oral Dispersible System: A New Approach in Drug Delivery System. Indian J Pharm Sci. 2016, 78(1), s. 2–7.
9. MOCO VÁ, E.: Majú orálne dispergovateľné tablety miesto v liečbe pacientov s alergiou? Via practica. 2012, 9(2), s. 65–69.
10. SEBEROVA, E.: Orálně dispergovatelná tableta – nová forma desloratadinu na našem trhu. Remedia. 2011, 22, s. 84–87.
11. BROWN, D.: Orally disintegrating tablets – Taste over speed. Drug Deliv Technol. 2003, 3, s. 58–61.

12. LIANG, AC., CHEN, LL.: Fast-dissolving intraoral drug delivery systems. *Expert Opin Therapeut Patents*. 2011, 6, s. 981–986.
13. SCHIERMEIER, S., SCHMIDT, PC.: Fast dispersible ibuprofén tablets. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2002, 15, s. 295–305. ISSN 1879-0720.
14. BIRADAR, SS., BHAGAVATI, ST., KUPPASAD, IJ.: Fast Dissolving Drug Delivery Systems: A Brief Overview. *Int. J. Pharmacol.* 2005, 4(2).
15. KHAN, S., KATARIA, P., NALHAT, P., NEDLE, P.: Taste Masking of Ondansetron Hydrochloride by Polymer Carrier System and Formulation of Rapid – Disintegrating Tablets. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2007, 8(2), article 48.
16. ROY, A.: Orodispersible tablets: A review. *AJPCR*. 2016, 9(1), s. 19–26. ISSN 0974-2441.
17. NAGAR, P., SINGH, K., CHAUHAN, I., VERMA, M., YASIR, A. K., SHARMA, R., GUPTA, N.: Orally disintegrating tablets: formulation, preparation techniques and evaluation. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2011, 1(4), 2011, s. 34–45, ISSN 2231-3354.
18. CHIMAN, B., ISHA, S.: Development of fast disintegration tablets as oral drug delivery system – A review. *Indian J Pharm Biol Res.* 2013, 1(3), s. 80–99.
19. NAND, P., VASHIST, N., ANAND, A., DRABU, S.: Mouth Dissolving Tablets - A Novel drug Delivery system. *Int. J. App. Bio. Pharma. Tech.* 2010, 1(3). ISSN 0976-4550.
20. PFISTER, WR., GHOSH, TK.: Orally disintegrating tablets- products, technologies, and development issues. *Pharm Technol.* 2005, 29, s. 136–150.
21. THYSSEN, A., REMMERIE, B., D'HOORE, P., KUSHNER, S., MANNAERT, E.: Rapidly disintegrating risperidone in subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder: A summary of ten phase I clinical trials assessing taste, tablet disintegrating time, bioequivalence, and tolerability. *Clin. Ther.* 2007, 29, s. 290–304.

22. STRICKLEY, RG., QUYNH, I., WU, S. et al.: Pediatric Drugs – A Review of Commercially Available Oral Formulations. *J. Pharm. Sci.* 2008, 97, s. 1731–1774.
23. ASHISH, P., HARSOLIYA, MS., PATHAN, JK., SHRUTI, S.: A review – Formulation of mouth dissolving tablet. *Int. J. Pharm. Clin. Sci.* 2011, 1(1), s. 1–8.
24. GUPTA, A., MISHRA, AK., GUPTA, V., BANSAL, P., SINGH, R., SINGH, AK.: Recent trends of fast dissolving tablet – An overview of formulation technology. *Int. J. Pharm. Biol. Arch.* 2010, 1(1), s. 1–10.
25. FU, Y., YANG, S., JEONG, S.H., KIMURA, S., PARK, K.: Orally fast disintegrating tablets: Developments, Technologies, Taste-masking and Clinical studies. *Crit. Rev. Ther. Drug Carriers Syst.* 2004, 21(6), s. 433–475. ISSN 0743-4863.
26. MANIVANNAN, R.: Oral Disintegrating Tablets: A Future Compaction. *Drug Invention Today.* 2009, 1(1), s. 61–65. ISSN 0974-9446.
27. BHOWMIK, D., et al.: Fast Dissolving Tablet: An Overview. *Journal of Chem. And Pharm. Research.* 2009, 1(1), s. 163–177. ISSN 0975-7384.
28. CARLIN, B.A.C.: Direct compression and the role of filler-binders. In: L.L. Augsburger, S.W. Hoag, eds. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, vol. 2, 3rd edn. USA, New York, Informa Healthcare. 2008, s. 173–216. ISBN 978-0-8493-9015-9.
29. GOHEL, M. C., JOGANI, P. D.: A review of co-processed directly compressible excipients. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2005, 8(1), s. 76–93. ISSN 1482-1826.
30. NADAVADEKAR, P., KOLIYOTE, S.: Coprocessed Excipients for Orally Disintegrating Dosage Form. *IJPRR.* 2014, 3(4), s. 95–100. ISSN 2278-6074.
31. 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, s. 1–10. ISSN 0928-0987.
32. 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), s. 462–469. ISSN 0939-6411.
33. MUŽÍKOVÁ, J., HÁVOVÁ, Š., ONDREJČEK, P., KOMERSOVÁ, A., LOCHAŘ, V.: A study of tablets with a co-processing dry binder containing hypromellose and α -lactose monohydrate. *J. Drug Del. Sci. Tech.* 2014, 24(1), s. 100–104.
34. NACHAEGARI, S.K., BANSAL, A.K.: Coprocessed excipients for solid dosage forms. *Pharm. Technol.* 2004, 28, s. 112–122.
35. FUJI CHEMICAL INDUSTRIES CO., LTD: F-Melt: Fujis futuristic excipient system. Firemná literatúra. (cit. 28-01-2024). Dostupné z: <https://www.yumpu.com/en/document/read/2791410/f-meltr-type-c-and-fl-harke-group>
36. SVAČINOVÁ, P., VRANÍKOVÁ, B., DOMINIK, M., ELBL, J., PAVLOKOVÁ, S., KUBALAK, R., KOPECKÁ, P., FRANC, A.: Comprehensive study of co-processed excipients F-Melts[®]: Flow, viscoelastic and compacts properties. *Powder Technology.* 2019, 335, s. 675–687, ISSN 0032-5910
37. FUJI CHEMICAL INDUSTRIES CO., LTD: F-MELT Directly Compressible Excipient System for Fast-Disintegrating Oral Tablets. Firemná literatúra. (cit. 28-01-2024). Dostupné z: https://www.fujichemical.co.jp/english/newsletter/newsletter_pharma_0802.html
38. FUJI CHEMICAL INDUSTRIES CO., LTD.: Technical data sheet F-melt type C&M. Firemná literatúra. (cit. 28-01-2024). Dostupné z: https://www.pharmaexcipients.com/wp-content/uploads/2023/02/F-MELT_TECHNICAL_DATA_SHEET_F-Melt-Type-M-Type-C.pdf

39. FUJI CHEMICAL INDUSTRIES CO., LTD.: Neusilin. Firemná literatúra. (cit. 28-01-2024) Dostupné z: https://www.fujichemical.co.jp/english/medical/medicine/neusilin/neusilin_brochure.pdf
40. VRANÍKOVÁ, B., GAJDZIOK, J.: Lquisolid systems and aspects influencing their research and development. *Acta Pharma*. 2013, 63(4), s. 447–465.
41. VRANÍKOVÁ, B., GAJDZIOK, J., VETCHÝ, D.: Determination of flowable liquid retention potential of aluminometasilicate carrier for lquisolid systems preparation. *Pharm. Dev. Technol.* 2015, 20(7), s. 839–844.
42. FUJI CHEMICAL INDUSTRIES CO., LTD.: Technical data sheet – Neusilin Application. Firemná literatúra. (cit. 28-01-2024). Dostupné z: https://neusilin.jp/news/pdf/Neusilin_TDS_UFL2.pdf
43. KOLEKTÍV AUTOROV: Český liekopis 2023. Grada publishing a.s., Praha, 1.diel, 2023, s. 751–752. ISBN 978-80-271-5059-5.
44. KOLEKTÍV AUTOROV: Český liekopis 2023. Grada publishing a.s., Praha, 1.diel, 2023, s. 817–821. ISBN 978-80-271-5059-5.
45. KOLEKTÍV AUTOROV: Český liekopis 2023. Grada publishing a.s., Praha, 1.diel, 2023, s. 822–827. ISBN 978-80-271-5059-5.
46. RAGNARSSON, G.: Force-displacement and network measurements. In: ALDEBORN, G., NYSTROM, C., eds., *Pharmaceutical powder compaction technology*, New York, Basel and Honkong, Marcel Decker, Inc., 1st ed., 1996, Vol. 4, s. 77–97. ISBN 0-8247-9376-5.
47. STAMM, A., MATHIS, C.: Verpressbarkeit von festen Hilfsstoffen für Direkttablettierung. *Acta Pharm. Technol. Suppl.* 1976, 22, s. 7–16. ISBN 978-3-7692-0396-7.
48. FELL, J.T., NEWTON, J.M.: Determination of tablet strenght by diametralcompression test. *J. Pharm. Sci.*, 1970, 59(5), s. 688–691. ISSN 1520-6017.

49. MUŽÍKOVÁ, J., a kol.: Speciální praktická cvičení z farmaceutické technologie. Univerzita Karlova, Karolinum. 2019, s. 28. ISBN 978-80-246-4274-1.
50. BI, Y., SUNADA, H., YONEZAWA, Y., DANJO, K., OTSUKA, A., K, I.: Preparation and Evaluation of a Compressed Tablet Rapidly Disintegrating in the Oral Cavity. Chem. Pharm. Bull. 1996, s. 2091.
51. JÁGLOVÁ, K.: Studium vlivu typu směsného suchého pojiva na vlastnosti tablet dispergovatelných v ústech s léčivými domperidon a lisinopril. Hradec Králové, 2022. Diplomová práce. Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze.
52. VÍŠKOVÁ, M.: Studium vlivu typu směsného suchého pojiva na vlastnosti tablet dispergovatelných v ústech s léčivými ibuprofen a paracetamol. Hradec Králové, 2022. Diplomová práce. Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze.
53. BELOUSOV, V. A. K voprosu o vybere optimalnykh davlenii pressovania pri tabletirovanii lekarstvennykh poroshkov. Khim Farm. Zh., 1976, 10, s. 105–111.
54. 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, s. 1–11. ISSN 1873-3476.
55. KOLEKTÍV AUTOROV: Český liekopis 2023. Grada publishing a.s., Praha, 1.diel, 2023, s. 735–736. ISBN 978-80-271-5059-5.
56. 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), s. 542–545. ISSN 1520-6017.