

**Univerzita Karlova v Praze**  
**Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**

KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE

**RIGORÓZNÍ PRÁCE**

Studium vlastností tablet ze směsného suchého pojiva na bázi přímo  
lisovatelného škrobu a laktózy

2006

Mgr. Eva Moučková

*Za odborné vedení, ochotu, péči a cennou pomoc při vypracování této rigorózní práce  
děkuji paní PharmDr. Jitce Mužíkové, Ph.D.*

*Markéta Štěpánková*

1	<b>Úvod</b> .....	5
2	<b>Teoretická část</b> .....	6
2.1	Výroba tablet přímým lisováním.....	6
2.1.1	<b>Suchá pojiva a způsoby zlepšení jejich vlastností</b> .....	11
2.1.1.1	Rozpustná suchá pojiva.....	16
2.1.1.2	Nerzpustná suchá pojiva.....	21
2.1.1.3	Směsná suchá pojiva .....	26
2.1.1.4	Monohydrát $\alpha$ -laktózy.....	29
2.1.1.5	Kukuřičný škrob .....	31
2.1.1.6	StarLac .....	35
2.1.2	<b>Mazadla a lubrikační proces</b> .....	37
2.1.2.1	Stearan hořečnatý .....	40
2.1.2.2	Stearyl fumarát sodný .....	41
2.1.2.3	Vliv přítomnosti mazadel na vlastnosti přímo lisovaných tablet .....	43
2.1.3	<b>Přímo lisovatelná léčiva</b> .....	47
2.1.3.1	Kyselina askorbová .....	47
3	<b>Cíl práce</b> .....	50
4	<b>Experimentální část</b> .....	51
4.1	Použité suroviny.....	51
4.2	Použité přístroje a zařízení .....	52
4.3	Postup práce .....	53
4.3.1	<b>Příprava tabletovin</b> .....	53
4.3.2	<b>Příprava tablet</b> .....	54
4.3.3	<b>Měření destrukční síly a výpočet pevnosti tablet v tahu</b> .....	54
4.3.4	<b>Měření dob rozpadu tablet</b> .....	55
5	<b>Tabulky a grafy</b> .....	56
6	<b>Diskuse</b> .....	80
7	<b>Závěr</b> .....	82
8	<b>Literatura</b> .....	83

# 1 Úvod

Tato rigorózní práce navazuje na mou diplomovou práci s názvem "Studium vlastností tablet z přímo lisovatelného škrobu a jeho směsí s přímo lisovatelnou laktózou". V této práci byla studována pevnost a doba rozpadu tablet z přímo lisovatelného škrobu Strach 1500 a jeho směsí s Pharmatosou DCL 15 v poměrech 3:1, 1:1 a 1:3 v závislosti na lisovací síle, přídavku stearanu hořečnatého a modelové účinné látky kyseliny askorbové.

Kukuřičný škrob a monohydrát  $\alpha$ -laktózy jsou také součástí poměrně nového směsného suchého pojiva s názvem StarLac<sup>®</sup>. Tato látka se stala předmětem studia této rigorózní práce. StarLac se vyrábí sprayovým sušením monohydrátu  $\alpha$ -laktózy a kukuřičného škrobu, látky jsou v poměru 85% laktózy a 15% škrobu. Jako největší výhoda tohoto směsného suchého pojiva se uvádí velmi rychlé uvolňování účinné látky z tablet. Tato vlastnost však zkoumána nebyla, jednalo se o studium vlivu lisovací síly, přídavku mazadel a modelové účinné látky kyseliny askorbové na pevnost a dobu rozpadu tablet.

Pozn. Protože je teoretická část práce v mnohém shodná s teorií k práci diplomové, byly některé pasáže z práce diplomové převzaty.

## 2 Teoretická část

### 2.1 Výroba tablet přímým lisováním<sup>1,2,3</sup>

Výroba tablet začíná přípravou tabletoviny. Ta se uskutečňuje smísením léčiv a pomocných látek v určitém poměru nebo smísením granulátu s extragranulárními pomocnými látkami. Rozhodující operací při výrobě tablet je formování tabletoviny v tabletovacích lisech. Vznik tablet je založen na teorii plastické deformace tabletoviny při lisování. Při lisování tablet se využívá schopnosti volně nasypných práškovitých částic látek zhušťovat se působením tlaku do pevného výlisku určitého tvaru.<sup>4,5</sup>

Výrobu tablet lze realizovat některou z následujících technologických metod nebo jejich vzájemnou kombinací:

- a) **Suchá cesta** – přímé lisování, suchá granulace
- b) **Mokrý cesta** – vlhká granulace, speciální metody

Do konce roku 1950 byla většina tablet na světě vyráběna procesem vyžadujícím granulaci práškových složek před tabletováním. Smyslem granulárního kroku je produkovat volně sypnou a lisovatelnou směs léčivých a pomocných látek. Vývoj se však ubíral čím dál více k rozvoji modernějších mechanických zařízení. Byly zaváděny nové, efektivnější pomocné látky nebo zdokonalené formy původních pomocných látek, což umožnilo produkci tablet jednodušším technologickým postupem, a to přímým lisováním.

Termín „přímé lisování“ je užíván k definování procesu, kterým jsou tablety lisovány přímo z práškových směsí léčivých látek a vhodných pomocných látek. Směsi jsou jednotně nasypány do matrice a tvoří pevné výlisky. Je to postup velmi ekonomický a produktivní, protože odpadá pracná výroba granulátů.<sup>4</sup>

Nástup přímého lisování byl zapříčiněn komerční dostupností přímo lisovatelných pomocných látek, které mají dobrou sypnost a lisovatelnost. Sprayově sušená laktóza uvedená na trh v 60. letech byla první pomocná látka speciálně navržená pro přímé lisování. Od jejího uvedení se začaly objevovat na farmaceutickém trhu další přímo lisovatelné pomocné látky, běžně nazývané jako suchá pojiva. Zavedení velmi účinného suchého pojiva mikrokrystalické celulózy (Avicel PH) zvýšilo zájem o výrobu tablet přímým lisováním. Dále se objevil Starch

1500, částečně předbobtnalý škrob, který má vyšší sypnost a lisovatelnost v porovnání s přírodním škrobem a přitom si ponechává své rozvolňovací vlastnosti. Emcompress, volně sypný, lisovatelný fosforečnan divápenatý, řada přímo lisovatelných cukrů – Nutab, Di-Pac, Emdex, produkty sorbitolu a manitolu a další suchá pojiva byla zaváděna na trh

Rozvoj přímého lisování zapříčinila i výroba nových tabletovacích lisů. Byla vylepšena plnicí fáze prášků do matrice a předlisování, což usnadňovalo přímo lisovací tabletování. Začátkem 90. let Spojené Státy vyráběly asi 50% všech tablet přímým lisováním. V Evropě a na Dálném Východě bylo toto procento mnohem nižší.

Přímé lisování je známo delší dobu jako metoda výroby tablet. Jeho použití však bylo omezeno na malé množství obvykle jednoduchých krystalických materiálů. Docházelo k lisování jednoduchých krystalických sloučenin (NaCl, NaBr, KBr) do výlisků bez dodání další substance. Málo preparátů má však sypnost, soudržnost a lubrikační vlastnosti pod tlakem k vytvoření takových výlisků.

V současné době je tendence integrovat tradiční vlhkou granulaci a přímo-lisovací proces, při kterém jsou triturance účinného léčiva nebo předběžné mikrogranulace léčiva přidávány k přímo lisovatelnému plnivu a poté lisovány.

#### **Výhody přímého lisování:**

- a) ekonomičnost procesu**
- b) eliminace tepla a vlhkosti**
- c) rozpad na jednotlivé částice**
- d) stabilita**

**ad a)** Nejjasnější výhodou procesu přímého lisování je jeho ekonomičnost. Je dána redukcí výrobního času a nižšími výrobními náklady. Nízké výrobní náklady souvisí se snížením počtu přístrojů a výrobních prostor, menší spotřebou surovin a nižší spotřebou energie. Redukce výrobního času je dána tím, že se snižuje počet jednotlivých výrobních operací.

**ad b)** Nejvýznamnější výhodou procesu přímého lisování, co se týká kvality tablet, je výroba bez potřeby vlhkosti a tepla. Eliminací vlhkého granulačního kroku se zvýší stabilita léčivých látek, které mohou být rozloženy vlhkostí a/nebo teplem. Vlhkost hraje důležitou roli při stabilitě tablet, ale i při procesu lisování. Některé přímo lisovatelné pomocné látky sice obsahují vysoký stupeň vlhkosti, ale tato vlhkost je vázána jako hydrátová voda (např. monohydrát laktózy) nebo ve vodíkových vazbách (např. škrob, mikrokryst. celulóza). Vlhkost je tak nedostupná pro chemickou degradaci.

**ad c)** Optimalizace desintegrace tablet je další výhodou přímého lisování, kde je každá primární částice léčiva uvolněna z matrix tablety a je dostupná pro disoluci. Zvětšený specifický povrch pro disoluci může vést k rychlému uvolnění některých léčiv. Pro většinu tabletových formulací je ale nezbytné přidání rozvolňovačů s cílem optimálního rozpadu tablet.

**ad d)** Stabilita tablet souvisí s přítomností vlhkosti a/nebo tepla při výrobě tablet (viz Eliminace tepla a vlhkosti). Jedním z dalších aspektů stability je efekt stárnutí tablet na disoluční stupeň. Změny v disolučních profilech jsou méně patrné u tablet vyrobených přímým lisováním než vyrobených granulací.

#### **Omezení přímého lisování:**

Na základě zřejmých výhod uvedených výše je otázkou, proč není více tablet vyráběno procesem přímého lisování. Přímé lisování má však celou řadu omezení, mezi která patří:

##### **a) problémy se segregací**

Přímé lisování obecně vyžaduje mísení léčiva a pomocných látek před lisováním. Přímou lisovatelnou směsí podléhají segregaci po mísení způsobené rozdílnou hustotou částic léčivých a pomocných látek. Jedním způsobem jak omezit segregaci je sladit distribuci a hustotu částic léčivých a pomocných látek.

##### **b) problémy při mísení**

Nedostatek vlhkosti v přímo lisovatelné směsi zvyšuje statické změny, při kterých mohou vznikat aglomeráty částic. To může vést k nedokonalému smísení.

**c) problémy s lisovatelností, sypností**

Řada léčiv není lisovatelná ve své krystalické ani amorfni formě. Tablety obsahující vysokou dávku léčiva, které má špatnou lisovatelnost nebo špatné sypné vlastnosti, nemohou být vyráběny přímým lisováním. Suchá pojiva mají totiž omezený diluční potenciál. Když je však aktivní složka více lisovatelná a sypná, dodáním vhodné pomocné látky může být tableta úspěšně lisována.

**d) nízká sypná hustota**

Materiály mající nízkou sypnou hustotu nemohou být přímo lisovány, protože vyrobené tablety jsou po lisování příliš tenké.

**e) problémy s lubrikací**

Lubrikace přímo lisovatelných směsí je více komplikovaný děj než u klasické granulace. Suchá pojiva jsou více citlivá na přídavek mazadla.

**f) problémy obsahové stejnoměrnosti**

Obsahová nestejnoměrnost souvisí s problémy se segregací a mísením přímo lisovatelných směsí.

**g) omezená barevnost tablet**

Není žádná uspokojivá metoda na získání tablet jednotně syté barvy. Pomocí vysoce mikronizovaných laků se daří dosáhnout jen lehce pastelových odstínů.

**h) mikronizace**

Se zvyšujícím se důrazem na disoluci a biologickou dostupnost je řada léčiv mikronizována. Mikronizace sice vede ke zvýšení disoluce, ale také vede ke zvýšení mezičásticového tření, snižuje sypnost prášků a může vyústit v horší lisovatelnost.

**i) cena**

Pomocné látky pro přímé lisování jsou většinou dražší než látky používané při granulaci. To je způsobeno tím, že fyzikální a mechanické vlastnosti přímo lisovatelných pomocných látek musí být přesně definovány a kontrolovány. Během přímého lisování se nemění jejich vlastnosti (tak jak je tomu u vlhké granulace) a mají-li nevyhovující parametry, mohou vážně zasahovat do vlastností vznikajících tablet.



Formulační a procesní rozdíly vlhké granulace a přímého lisování jsou uvedeny v tabulce č.1.<sup>7</sup>

VLHKÁ GRANULACE	HODNOCENÝ PARAMETR	PŘÍMÉ LISOVÁNÍ
pevnější tablety pro čisté lisovatelné substance	<b>lisovatelnost</b>	problém pro léčiva o vysokých dávkách
větší obvod	<b>velikost částic</b>	menší obvod
celkově výborná	<b>sypanost</b>	často vyžaduje přidání kluzných látek
málo citlivé k mazadlům z hlediska snížení pevnosti	<b>mazadla</b>	nutná minimální doba mísení - více citlivé
problém s granulemi	<b>rozpad</b>	nižší hodnoty doby rozpadu
pomalejší	<b>disoluce</b>	rychlejší
vyšší díky drahému strojovému vybavení, delší době přípravy a vyšší spotřebě energie, validační procesy	<b>cena</b>	roste s cenou surovin a kontrolou jejich kvality
problém tepla a vlhkost	<b>stabilita</b>	tabletovací směs není vystavována teplu ani vlhkosti
může být vyšší	<b>rychlost tabletování</b>	je požadována nižší rychlost
méně prašná metoda	<b>prašnost</b>	více prašná metoda
sytá nebo pastelová	<b>barva</b>	lehce pastelová, bezbarvá

### 2.1.1 Suchá pojiva a způsoby zlepšení jejich vlastností<sup>5,6</sup>

Přímé lisování nelze chápat jako zjednodušenou modifikaci granulačního procesu. Během procesu vlhké granulace jsou vlastnosti výchozího materiálu komplexně modifikovány. Řada nedostatků v původním materiálu je zakryta během granulačního kroku. To neplatí pro přímé lisování, a proto jsou vlastnosti každého výchozího materiálu přísně sledovány. Je vyžadován nový a kritický přístup k výběru pomocných látek. Pro přímo-lisovatelné formulace jsou nejvýznamnější vlastnosti suchých pojiv.<sup>1</sup>

Suchá pojiva (přímo lisovatelná plniva) jsou nejvýznamnější pomocné látky umožňující přímé lisování, protože tvoří velkou část hmotnosti a objemu tablety. Řadí se mezi speciální pomocné látky. Ve většině případů jsou běžným materiálem, který byl modifikován při chemickém výrobním procesu, aby získal lepší sypanost a lisovatelnost. Fyzikální a chemické vlastnosti těchto speciálních produktů jsou velmi důležité.

*Vlastnosti ideálního suchého pojiva :*

- co nejlepší lisovatelnost – vysoká lisovatelnost zaručuje, že vylisovaná hmota zůstane spojena po uvolnění lisovacího tlaku. Jen několik pomocných látek může být lisováno přímo bez elastické odezvy. Lisovatelnost suchého pojiva nebo směsí suchých pojiv s jinými materiály je obecně testována grafickým znázorněním závislosti destrukční síly na aplikovaném zatížení.
- co nejlepší sypanost – dobrá sypanost zaručuje, že se bude prášková směs sypat homogenně, rychle a povede k jednotnému plnění matrice.
- dobré mísicí vlastnosti – to proto, aby se směs vyvarovala segregaci.
- nízká citlivost k mazadlům
- dostatečná účinnost v co nejmenším procentuálním zastoupení
- fyzilogická inertnost – to znamená, že neurychluje chemickou a mechanickou degradaci léčivých nebo pomocných látek způsobenou lisováním nebo skladovacími podmínkami.
- kompatibilita se všemi typy léčivých látek
- bez vlivu na biologickou dostupnost léčiv
- nevykazovat žádné fyzikální nebo chemické změny s časem
- dobrá stabilita – to znamená schopnost zůstat chemicky nebo fyzikálně nezměněn a ponechat si plnou aktivitu a účinnost během skladování. Některé látky jsou stabilní jen za

určitých podmínek. Většina produktů založených na cukrech nebo polyoly (s výjimkou laktózy) nemůže být skladována za vysoko vlhkostních podmínek. Navíc vazba vlhkosti způsobená hygroskopickými látkami má často škodlivý vliv na stabilitu léčivých látek v tabletě. Další příklad suchého pojiva, u kterého stabilita hraje významnou roli, je dihydrát fosforečnanu divápenatého, který jednoduše ztrácí hydrátovou vodu při skladování při teplotě nad 40 °C. Stále na vzduchu, ve vlhku či při vyšších teplotách

- bez barvy a bez chuti
- umožňovat rovnoměrné zbarvení směsi
- poskytovat tablety o dostatečné mechanické odolnosti
- mít vysoký diluční potenciál (= poměr hmotnosti suchého pojiva k hmotnosti léčivé látky, při kterém si ještě pomocné látky zachovávají lisovatelnost)
- dostupnost v celém světě
- konstantní kvalita – každá dávka ze směsi by měla mít stejné fyzikální a chemické vlastnosti

Žádné suché pojivo nespĺňuje všechny tyto vlastnosti, proto je většinou nutné přidávat i jiné pomocné látky. Běžně se užívají kombinace dvou (zřídka více) suchých pojiv, aby směs získala vhodné tabletové vlastnosti včetně dobré stability a přijatelné ceny.

Ačkoliv řada léčivých substancí může být lisována přímo do tablet, jen několik pomocných látek může být takto využito bez jakékoliv fyzikální modifikace. Např. krystalická  $\alpha$ -laktóza 100-mesh může být lisována přímo, nicméně výsledná pevnost tablet je nevhodná pro jakýkoliv praktický účel. Z tohoto důvodu jsou vyvíjeny speciální stupně laktózy pro přímé lisování. V nedávných letech byl uskutečněn významný rozvoj ve výrobě suchých pojiv s vylepšováním fyzikálně chemických vlastností navržených pro přímé lisování. Tato zdokonalení byla provedena použitím různých technik.

## Nejdůležitější modifikace<sup>8</sup>

### 1. Mletí a /nebo sítování

Většina přímo lisovatelných materiálů je připravována krystalizací. Velikost a tvar částic závisí na mletí a na velikosti ok a tvaru používaného síta. Ačkoliv je hlavním smyslem sítování a mletí materiálů pro přímé lisování ovlivnění jejich sypných vlastností, také lisovatelnost může být upravena z důvodu změny vlastností částic. Tato změna se týká specifického povrchu a povrchové aktivity. Krystalická  $\alpha$ -laktóza je buď sítována nebo nejprve mleta a poté sítována, aby se tím vytvořily různé sítovací frakce. Nemletá, sítovaná 100-mesh laktóza je doporučována pro přímé lisování z důvodu lepší sypnosti. Práškové stupně např. laktóza 200-mesh nebo 450-mesh jsou mleté laktózy, které mají špatné sypné vlastnosti a jsou určeny pro užití ve vlhké granulaci. Dihydrát fosforečnanu divápenatého je po krystalizaci mletý a je určen pro užití ve vlhké granulaci. Pro přímé lisování mohou být použity jen nemleté větší krystalové varianty (mající alespoň 25% své hmotnosti částice větší než 125  $\mu\text{m}$ ), protože mají lepší sypné a lisovací vlastnosti.

### 2. Speciální krystalizační techniky

Podmínky krystalizace do značné míry určují vlastnosti pevných látek. Řízená krystalizace dodává pomocným a léčivým látkám sypné vlastnosti, ale nedodává jim vlastnosti pojivové. Pokud existují látky ve více krystalových podobách (polymorfie), lisovatelnost polymorfních forem může být různá z důvodu rozdílného uspořádání molekul uvnitř jednotlivých buněk krystalů. Síly aplikované na materiál nejsou rovnoměrně přeneseny a kluznost molekul je více či méně obtížná v závislosti na krystalické struktuře. Plastická deformace se zdá být závislá na poruchách a kluzných plochách v krystalech. Krystalické substance podléhají takovým deformacím na základě symetrie uvnitř krystalické mřížky. Krystalická struktura, která má větší stupeň symetrie, je více náchylná k deformaci pod tlakem. Symetrie uvnitř krystalické struktury se zeslabuje v následujícím pořadí: kubický, hexagonální, tetragonální, rombický, orthorombický, monoklinický a triklinický tvar. Z toho vyplývá, že kubické krystaly jako např. NaCl, KCl mohou být lisovány přímo.

$\alpha$ -laktóza monohydrát se získává krystalizací při teplotě pod 93 °C. Bezvodá  $\alpha$ -laktóza vzniká speciálním dehydratačním procesem ze sítované  $\alpha$ -laktózy monohydrátu při důkladně kontrolované teplotě a tlaku vodní páry.  $\beta$ -laktóza se získává krystalizací z nasyceného roztoku při teplotě přesahující 93 °C. Lisovatelnost bezvodé  $\alpha$ -laktózy je mnohem lepší ve srovnání s  $\alpha$ -laktózou monohydrátem. Kokrystalizace cukrů s nízkými koncentracemi různých

látek zlepšuje lisovatelnost. Rekrystalizace může změnit vlastnosti pro přímé lisování, jak to ilustrují NaCl a KCl. Po rekrystalizaci vzniklé částice nepravidelného tvaru se zaoblenými hranami vykazují lepší lisovatelnost a snížené tření a razidly a matricemi.

Alternativní krystalizační techniky mohou vylepšit tabletovací vlastnosti přímo lisovatelného materiálu.

### **3. Sprayové sušení**

Sprayové sušení vyžaduje rozprašení vodného roztoku nebo suspenze látky do spraye a spojení mezi sprayem a horkým vzduchem v sušící komoře. Dochází k odpaření rozpouštědla na velkém mezipovrchu za současného ochlazení teplého vzduchu. To vede ke vzniku vysušeného produktu ze vzduchu. Sušina je tvořena sférickými částicemi s nízkým obsahem zbytkové vlhkosti. Výsledný sprayově sušený materiál je tvořen porézními, kulovitými aglomeráty pevných částic, které jsou jednotné velikosti. Distribuce velikosti částic sprayově sušeného materiálu je určována rozprašovací procesem a typem sušící komory. Rychlé ochlazení roztoku a vysoká rychlost krystalizace vytváří pevné látky s velmi nedokonalými strukturami obsahujícími amorfni materiál. Defekty krystalických mřížek naznačují vysokou schopnost deformace a dobré pojivové tendence částic. Navíc amorfni složka, která vzniká rychlým chlazením a rychlou krystalizací, účinkuje jako pojivo. Další výhodou sprayově sušící technologie je zlepšená sypnost materiálu způsobená sférickou povahou aglomerovaných částic.

Několik přímo lisovatelných pomocných látek je vyráběno sprayovým sušením. Laktóza je první takovou látkou. Výborné pojivové vlastnosti sprayově sušené laktózy ve srovnání s  $\alpha$ -laktózou monohydrátem je připisována amorfni laktóze, která vykazuje plastický tok při lisování. Příklady dalších suchých pojiv vyrobených sprayovým sušením jsou Avicel PH (mikrokrystalická laktóza), TRI-CAFOS S (tricalcium fosfát), Emdex (kokrystalizovaná dextróza-maltóza), různé typy přímo lisovatelné sacharózy atd.

### **4. Granulace, aglomerace a obalování**

Granulace a aglomerace představují transformaci malých, kohezivních, špatně sypných prášků do sypké a přímo lisovatelné formy. Granulace vede ke vzniku téměř kulovitých částic s poměrně vysokou objemovou hustotou a silou. Aglomerace naopak vede ke vzniku nepravidelně tvarovaných porézních částic s relativně nízkou objemovou hustotou a silou. Když mají primární částice vlastní pojivové vlastnosti, přídavek pojiva není nutný. Např. aglomerovaná laktóza (Tablettosa) je připravovaná bez přídavku pojiva. Pokud primární částice nemají vlastní pojivové vlastnosti, je přidáváno pojivo pro usnadnění granulačního

procesu. Přítomnost malých částic v aglomerátech zlepšuje lisovatelnost. Granulováním práškové celulózy nebo škrobu se zlepšuje sypnost, současně se zvyšuje lubrikační citlivost na pojivové vlastnosti. Granulace a obalování značně zlepšuje lisovatelnost kyseliny askorbové.

## 5. Předbobtnání

Lisovatelný škrob je vyráběn částečnou hydrolyzací kukuřičného škrobu. Volný amylopektin zlepšuje pojivové vlastnosti, zatímco volná amyulóza poskytuje produkty s lepšími rozvolňovacími vlastnostmi než vykazuje původní materiál.

## 6. Dehydratace

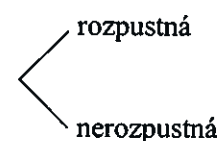
Zvýšené pojivové vlastnosti  $\alpha$ -laktózy monohydrátu se objevují se zvyšující se tepelnou a chemickou dehydratací pevné látky. Mnohem výraznější zvýšení pojivových vlastností vyvolává vysoušení methanolem než tepelné zpracování. Během dehydratace je pozorován postupný přechod z  $\alpha$ -laktózy monohydrátu na bezvodou  $\alpha$ -laktózu uvnitř každé částice. Bezvodý produkt má nejen mnohem lepší lisovatelnost, ale také lepší sypné vlastnosti než  $\alpha$ -laktóza monohydrát. Změna v pojivových vlastnostech hydrátů pomocí tepelné nebo chemické dehydratace je zaznamenána u řady dalších materiálů. Ty zahrnují dextrózu monohydrát, citrónovou kyselinu monohydrát, síran vápenatý dihydrát, fosforečnan divápenatý dihydrát a další.

## 7. Hybridizace

Proces hybridizace je založen na principu vzájemného působení práškových směsí. Při mísení hrubého a jemného prášku v daném poměru dochází k tvorbě elektrického statického náboje, který způsobí, že jemný prášek adhezuje na povrch hrubého prášku. Vnější (jemný) prášek by mohl být odtržen od svého nosiče, pokud by nebyl následně proveden proces zvaný hybridizace, který tomuto procesu předchází. Hybridizace rozptýlí prášky a dodá mechanickou/tepelnou energii k pevnému ukotvení jemných částic na povrchu částic hrubých a/nebo potažení hrubých částic jemnými částicemi.

Ačkoliv tato nová technika není ještě používána v přímém lisování léčiv, je zde velká pravděpodobnost, že zde v budoucnu najde své uplatnění.

Suchá pojiva lze rozdělit na základě jejich rozpustnosti na ve vodě :



### 2.1.1.1 Rozpustná suchá pojiva<sup>2,9,10</sup>

#### a) *Laktóza a její deriváty*<sup>11,12</sup>

Jsou široce používaná plniva nebo pojiva do tabletových formulací. Také se používají jako nosič/plnivo pro inhalační produkty. Laktóza je přírodní disacharid skládající se z jednotky galaktózy a glukózy. Existuje ve dvou izomerních formách,  $\alpha$  a  $\beta$ , a může mít formu krystalickou nebo amorfní. Krystalická  $\alpha$ -laktóza se vyskytuje jako bezvodý produkt nebo monohydrát, kdežto krystalická  $\beta$ -laktóza existuje pouze v bezvodé formě. Čistá amorfní laktóza není komerčně dostupná a je obvykle přítomna v různém množství v modifikovaných formách laktózy.

Různé stupně laktózy mají odlišné fyzikální vlastnosti, jako jsou distribuce velikosti částic a tokové charakteristiky, což umožní výběr nejvhodnějšího materiálu pro konkrétní použití.

#### **Monohydrát $\alpha$ -laktózy**

Tato forma laktózy se používá nejčastěji. Tato rigorózní práce se o ni zmiňuje podrobněji viz. kapitola  $\alpha$ -laktóza monohydrát.

#### **Bezvodá $\beta$ -laktóza**

Jedná se o fyzikálně modifikovaný stupeň přímo lisovatelné laktózy, který byl speciálně navržen pro přímé lisování (je známa pod názvem Pharmatosa DCL 21). Laktóza je zpracována tak, aby neobsahovala krystalickou vodu. Komerčně dostupné produkty jsou složeny z aglomerovaných extrémně jemných krystalů produkovaných válcovým sušením roztoku monohydrátu  $\alpha$ -laktózy s následným roztrháním a proséváním. Tyto produkty obsahují okolo 80 % bezvodé  $\beta$ -laktózy, zbytek tvoří  $\alpha$ -laktóza.

Bezvodá laktóza je volně sypná krystalická laktóza neobsahující hydrátovou vodu. Sypnost bezvodé laktózy je méně než optimální, protože obsahuje relativně vysoké množství jemných částic. Hlavní výhodou je vylepšená pojivová kapacita bezvodé  $\beta$ -laktózy. Je doporučována pro přímo lisovací aplikace, kde je potřebné mimořádné pojení. Díky vyššímu

dilučnímu potenciálu může být vyšší procento účinné látky zahrnuto do tablety. Vysoký obsah  $\beta$ -laktózy poskytuje výborné rozpouštěcí vlastnosti, které jsou stejně dobré, ne-li lepší jako u monohydrátu  $\alpha$ -laktózy.

Bezvodá  $\beta$ -laktóza má výborné lisovací vlastnosti a nízkou citlivost k mazadlům. Je nehygroskopická a díky nízkému obsahu vlhkosti je tedy ideální pomocnou látkou pro léčiva, jež jsou na přítomnost vlhkosti citlivá.

### **Sprayově sušená laktóza<sup>9</sup>**

Je to speciální forma laktózy vytvořená za účelem užití v přímém lisování (také známá pod názvem Pharmatosa DCL 11). Vedle mikrokrystalické celulózy hrála důležitou roli v počátcích přijetí přímého lisování jako hodnotné techniky tabletování.

Sprayově sušená laktóza obsahuje velké krystaly monohydrátu  $\alpha$ -laktózy a sférické agregáty menších krystalů. Výborné sypné vlastnosti dané homogenní distribucí velikosti částic a sférickým tvarem částic zaručují tomuto stupni laktózy využití do formulací se špatnými sypnými vlastnostmi. Porézní povrchová struktura jí zajišťuje výborné mísící vlastnosti, tudíž je vhodná i pro nízko-dávkové formulace.

Sprayově sušená laktóza má špatnou lisovatelnost, požaduje vysoký lisovací tlak na výrobu pevných tablet a relativně nízký diluční potenciál.

### **Aglomerovaná laktóza**

Mírné vazebné vlastnosti monohydrátu  $\alpha$ -laktózy mohou být zvýšeny konverzí do granulované formy. Je to běžný stupeň přímo lisovatelné laktózy charakterizovaný dobrou sypností a dobrou lisovatelností. Mezi komerčně dostupnou aglomerovanou formou laktózy patří Tablettosa, která neobsahuje žádný podíl amorfni laktózy nebo Pharmatosa DCL 15.

Vazebné vlastnosti Tablettosy jsou lepší než 100-mesh monohydrátu  $\alpha$ -laktózy, ale ne tak dobré jako má sprayově sušená laktóza nebo bezvodá  $\beta$ -laktóza.

### **b) Dextróza**

Jedná se o monosacharid běžně produkovaný kyselou hydrolyzou škrobu. Je dostupná jako bezvodý i monohydrátový produkt (9% vlhkosti). Je uváděná na trh pod názvem *Emdex*. Tablety zpracované z *Emdexu* mají tendenci s dobou skladování zvyšovat pevnost. Zvýšení tvrdosti tablet nevede k signifikantním změnám disolučního stupně. Používá se pro výrobu žvýkacích tablet. Oproti sacharóze není tak sladká a tak jemně práškováná.



### c) *Manitol*

Jedná se o polyalkohol a je běžně užíván pro farmaceutické formulace a potravinářské produkty. Vyskytuje se jako bílý, krystalický prášek bez zápachu nebo jako volně sypné granule. Má sladkou chuť a vyvolává chladivý pocit v ústech, proto se používá jako pomocná látka do pastilek a žvýkaček. Protože není hygroskopický, je možné ho kombinovat s léčivy citlivými na vlhkost. Jeho metabolismus nezpůsobuje zvýšení krevního cukru, proto se stává vhodným plnivem pro diabetické formulace. Existuje ve čtyřech polymorfních formách  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  a nedefinované formě. Chování jednotlivých polymorfních forem manitolu během lisování je významně rozdílné. Upřednostňuje se vlhká granulace  $\alpha$  formy před přímým lisováním, protože se tak zlepšují jeho špatné sypné a pojivové vlastnosti.

### d) *Sorbitol*

Je hygroskopický izomer manitolu. Používá se pro výrobu žvýkacích a sublinguálních tablet. Jedná se o bílou, krystalickou látku bez zápachu s příjemnou chladicí chutí, produkovanou vysokým tlakem katalytickou hydrogenací glukózy v přítomnosti mědi nebo niklu. Existuje ve čtyřech krystalických polymorfních formách ( $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ ) a amorfni bezvodé formě.  $\gamma$ -forma je nejstabilnější a má nejlepší lisovací vlastnosti. Příklad stearanu hořečnatého má minimální vliv na pevnost tablety. Nevýhodou sorbitolu je jeho hygroskopická povaha, může tak urychlovat rozklad na vlhkost citlivých sloučenin. Další problém zahrnuje tvrdnutí tablet s časem, způsobené rekrystalizací sorbitolu. Zahrnutí předbobtnalého škrobu do formulace však zajišťuje prevenci rekrystalizace.

### e) *Maltodextrin*

Volně sypný aglomerovaný maltodextrin je vhodný pro přímo lisovatelné tabletování pod názvem *Maltrin*. Produkt je vysoce lisovatelný, kompletně rozpustný a má velmi nízké hygroskopické vlastnosti.

### f) *Sacharóza a její deriváty*

Je neredukující disacharid složený z D-glukózy a D-fruktózy. Vyrábí se rafinací řepného nebo třtinového cukru. Je široce užívána v procesu výroby tablet. Využívá se jako plnivo i pojivo. Velké krystaly poskytují sacharóze dobré sypné vlastnosti, ale pokusy lisovat sacharózu přímým lisováním byly neúspěšné v důsledku její špatné lisovatelnosti. Sacharóza

### c) *Manitol*

Jedná se o polyalkohol a je běžně užíván pro farmaceutické formulace a potravinářské produkty. Vyskytuje se jako bílý, krystalický prášek bez zápachu nebo jako volně sypné granule. Má sladkou chuť a vyvolává chladivý pocit v ústech, proto se používá jako pomocná látka do pastilek a žvýkaček. Protože není hygroskopický, je možné ho kombinovat s léčivými citlivými na vlhkost. Jeho metabolismus nezpůsobuje zvýšení krevního cukru, proto se stává vhodným plnivem pro diabetické formulace. Existuje ve čtyřech polymorfních formách  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  a nedefinované formě. Chování jednotlivých polymorfních forem manitolu během lisování je významně rozdílné. Upřednostňuje se vlhká granulace  $\alpha$  formy před přímým lisováním, protože se tak zlepši jeho špatné sypné a pojivové vlastnosti.

### d) *Sorbitol*

Je hygroskopický izomer manitolu. Používá se pro výrobu žvýkacích a sublinguálních tablet. Jedná se o bílou, krystalickou látku bez zápachu s příjemnou chladící chutí, produkovanou vysokým tlakem katalytickou hydrogenací glukózy v přítomnosti mědi nebo niklu. Existuje ve čtyřech krystalických polymorfních formách ( $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ ) a amorfni bezvodé formě.  $\gamma$ -forma je nejstabilnější a má nejlepší lisovací vlastnosti. Příklad stearanu hořečnatého má minimální vliv na pevnost tablety. Nevýhodou sorbitolu je jeho hygroskopická povaha, může tak urychlovat rozklad na vlhkost citlivých sloučenin. Další problém zahrnuje tvrdnutí tablet s časem, způsobené rekrytalizací sorbitolu. Zahrnutí předbobtnalého škrobu do formulace však zajišťuje prevenci rekrytalizace.

### e) *Maltodextrin*

Volně sypný aglomerovaný maltodextrin je vhodný pro přímo lisovatelné tabletování pod názvem *Maltrin*. Produkt je vysoce lisovatelný, kompletně rozpustný a má velmi nízké hygroskopické vlastnosti.

### f) *Sacharóza a její deriváty*

Je neredukující disacharid složený z D-glukózy a D-fruktózy. Vyrábí se rafinací řepného nebo třtinového cukru. Je široce užívána v procesu výroby tablet. Využívá se jako plnivo i pojivo. Velké krystaly poskytují sacharóze dobré sypné vlastnosti, ale pokusy lisovat sacharózu přímým lisováním byly neúspěšné v důsledku její špatné lisovatelnosti. Sacharóza

byla proto převedena do několika modifikací vhodných k přímému lisování. Modifikované formy jsou známy jako *lisovatelné cukry*.

#### I. **Di-Pac**

Jedna z prvních modifikací. Obsahuje 97% sacharózy a 3% modifikovaných dextrinů. Je vyráběna kokrytalizačním procesem. Má dobré sypané vlastnosti a potřeba mazadla je vztažena pouze k vyšší atmosférické vlhkosti (vyšší než 50%). Má výbornou barevnou stabilitu, nejlepší ze všech používaných cukrů.

#### II. **Nu-Tab**

Obsahuje 95% sacharózy, 4% invertní cukr, 0,1-0,2% kukuřičný škrob a stearan hořečnatý. Částice jsou poměrně velké, což zaručuje dobrou sypanost a distribuci. Jsou z něho vyráběny dobré tablety procesem přímého lisování.

#### III. **Destab sugar**

Obsahuje aglomeráty z 96% sacharózy a 4% invertního cukru. Jeho lisovatelnost je lepší než u ostatních lisovatelných cukrů.

#### IV. **Comprima**

Je dostupná ve dvou formách. *Comprima F-gm* obsahuje 97% sacharózy a 3% dextrózy. *Comprima F-zd* obsahuje 97% sacharózy a 3% škrobu.

#### V. **Sugar Tab**

Je to aglomerovaná sacharóza obsahující 7-10% invertního cukru. Je to nelékopisný produkt, protože obsah invertního cukru překračuje 3%. Má velké částice a tím mohou nastat problémy. Je nutné přidávat mazadla.

Tablety s obsahem těchto suchých pojiv měknou při jejich vystavení vysoké vlhkosti v důsledku hygroskopické povaze sacharózy. Lisovatelné cukry obsahující invertní cukry (např. Nu-Tab) jsou více hygroskopické než cukry obsahující maltodextriny (např. Di-Pac) díky absenci redukujících cukrů. Lisovatelný cukr má méně inkompabilit, ale je inkompatibilní s primárními aminy a s většinou sekundárních aminů. Lisovatelný cukr je běžně užíván pro výrobu pastilek a žvýkacích tablet díky své sladké chuti a příjemnému pocitu v ústech.

#### g) **Dextrát**

Purifikovaná směs vznikající při kontrolované enzymatické hydrolýze škrobů. Obsahuje 93.0% - 99.0% dextrózy. Produkt může být hydratovaný nebo bezvodý. Sprayově krystalizovaná dextróza v hydratované formě se označuje jako *Emdex*. Obsahuje 90-92% dextrózy, 3-5% maltózy a zbývající je směs vyšších glukózových polymerů. Emdex je

doporučován pro žvýkácké tablety díky jeho sladké chuti a negativnímu teplu rozpouštění, které vyvolává v ústech chladivý pocit. Emdex má výborné sypné vlastnosti. Velký specifický povrch a přítomnost polysacharidů činí Emdex hygroskopickým.

#### **h) *Granulovaný laktitol***

Jedná se o přímo lisovatelné plnivo odvozené z katalytické hydrogenace laktózy. Je to produkt vlhké granulace složený z mikrokrytalických aglomerátů. Je chemicky stabilnější než pojiva založená na disacharidech, protože není mediátorem pro Maillardovu reakci. Tato forma laktózy má dobré tokové vlastnosti a výrobky obsahující laktitol nevyžadují přidavek mazadla.

#### **ch) *Krystalická maltóza***

Je to disacharid užívaný v potravinářském a farmaceutickém průmyslu. Je produkován procesem sprayového sušení, při kterém se vytvářejí kulovité, vysoce sypné a lisovatelné částice. Má příjemnou chuť a může být použita pro žvýkácké i nežvýkácké tablety. Studie ukázaly, když byla krystalická maltóza (25%) inkorporována do mikrokrytalického základu (75%) a poté tabletována, došlo ke zlepšení její sypnosti, času rozpadu a friability tablet.

## Nerozpustná suchá pojiva<sup>2,9,10</sup>

### a) *Škrob a jeho deriváty*<sup>3</sup>

Škroby a jejich deriváty jsou široce používanou skupinou pomocných látek v léčivých produktech. Jsou široce užívány v procesu přímého lisování. Neužívají se ve své základní podobě, kdy nemají dobré sypné a lisovací vlastnosti, ale ve formě modifikovaných derivátů. Modifikované škroby zahrnují ty škroby, které mají zrna více či méně rozštěpená. Patří sem takové jako předbobtnalý škrob, esterifikované a éterifikované škroby (známé jako karboxymethylškroby nebo hydroxyethylškroby) a granulované nebo aglomerované škroby.

#### **Přírodní škroby**

Přírodní škroby mají dobré lisovací vlastnosti, ale jejich špatné sypné vlastnosti a vysoká citlivost vůči mazadlům je činí méně vhodnými pro přímé lisování. Rigorózní práce se o nich zmiňuje podrobněji viz. kapitola Kukuřičný škrob

#### **Modifikované škroby**

##### Modifikovaný rýžový škrob<sup>10,13</sup>

Modifikovaný rýžový škrob komerčně zavedený pod názvem *Era-Tab* byl představen v roce 1992. Vyrábí se fyzikální modifikací rýžového škrobu. Je složený z agregátů kulovitých zrn rýžového škrobu. Primárně se používá při zpracování potravin a potravinových produktů.

*Era-Tab* je používán jako možná alternativa při výběru přímo-lisovatelné pomocné látky do tabletových formulací a je považován za kompatibilní se širokou skupinou farmaceutických materiálů. Je to suchý, bílý prášek, bez zápachu a chuti. Sypné vlastnosti modifikovaného škrobu jsou lepší než u přírodních škrobů a Starch 1500. Jeho částice jsou agregáty převážně kulovitého tvaru s hlavním velikostním rozsahem 50 až 100  $\mu\text{m}$ . Má výborné vazebné vlastnosti následkem soudržnosti přírodního rýžového škrobu (ty jsou lepší než přírodní kukuřičný škrob). Hlavní výhoda modifikovaného rýžového škrobu oproti Starch 1500 je lepší sypnost a vyšší pevnost tablet při použití stearanu hořečnatého.

##### Modifikovaný kukuřičný škrob

Rigorózní práce se o něm zmiňuje podrobněji viz. kapitola Kukuřičný škrob

### Preflo® modifikované škroby<sup>14</sup>

Jedná se o další preparáty modifikovaných škrobů (*Preflo*®) využitelné jako suchá pojiva. *Preflo*® kukuřičné škroby (CH-10, CH-20, CH-30) a *Preflo*® bramborové škroby (P-250, PI-10, PJ-20) jsou definovány jako jemné až velmi jemné prášky, které jsou tvořeny jemnými uhlazenými částicemi s hranatými okraji. Sypné úhly všech škrobů (vyjma P-250) naznačují jejich dobrou sypnost. *Preflo* kukuřičné škroby tvoří pevnější výlisky než *Preflo* bramborové škroby při každé lisovací síle. *Preflo* kukuřičné škroby tvoří pevnější tablety než Starch 1500.

Desintegrační a disoluční studie ukazují, že *Preflo* škroby mají velmi špatné desintegrační vlastnosti ve srovnání se Starch 1500. Nicméně špatné rozvolňovací vlastnosti těchto škrobů spojené s jejich schopností uvolňovat léčivou látku po prodlouženou časovou periodu z nich dělá vážné kandidáty jako přímo lisovatelné pomocné látky pro SR (sustained release) formulace.

### Acetylované škroby<sup>15</sup>

Acetylované škroby jsou založeny na acetylaci přírodního škrobu vedoucí k tvorbě škrobových acetátů. Přírodní škrob (ječmenný škrob) byl smísen s anhydridem kyseliny octové v přítomnosti katalyzátoru za vzniku acetylovaného škrobu (dále jen SA). Nízko-substituované SA mají vlastnosti podobné přírodnímu ječmennému škrobu užívanému jako výchozí materiál při syntéze. Vysoce-substituované SA částice neprojevují žádnou podobnost se škrobovými zrny.

V důsledku acetylace byl obsah vody ve škrobech dramaticky snížen. Záměna hydroxylových skupin za acetátové jednotky snížila hydrofilii materiálu. Na druhou stranu byla díky acetylaci několikanásobně zvýšena tvorba pevných molekulárních vazeb (van der Waalsovy síly). Funkčnost škrobových polymerů v tabletovací formulaci silně závisí na obsahu acetátových skupin. Nízký stupeň substituce zdůraznil funkčnost škrobu jako rozvolňovadla, plniva a suchého pojiva. Škrob s vyšším stupněm acetátové substituce tvoří pod tlakem bloku podobné inertní struktury vhodné pro CR (controlled release) aplikace. Acetylovaný škrob má výborné pojivové vlastnosti. Obecně acetylace zlepšuje tabletovací vlastnosti škrobů.

### Sprayově sušený rýžový škrob<sup>16</sup>

Je to sprayově sušená forma rýžového škrobu (SDRS). Protože je tato forma škrobu volně sypná a dobře lisovatelná, její hlavní využití je jako přímo lisovatelná pomocná látka. Má

výbornou syponost, lisovatelnost a desintegrační vlastnosti. Bez ohledu na rozpustnost aktivní složky, disoluce léčivé látky z tablet založených na SDRS je rychlá a kompletní.

Byl sledován účinek stearanu hořečnatého na pevnost tablet při různých lisovacích silách. I když redukce pevnosti tablet z SDRS se vzrůstajícím množstvím mazadla byla znatelná, pevnost tablet lisovaných při síle 100 MPa nebo vyšší byla přijatelná ve srovnání se Starch 1500. U SDRS se desintegrační vlastnost zdá být nezávislá na koncentraci mazadla a lisovací síle. Vzhledem k tomu, že SDRS je tvořen z agregátů škrobových zrn, matrix se jednoduše rozpadá při ponoření do vody.

### Předbobtnalý škrob

Předbobtnalý škrob je škrob, který se získává ze škrobu přírodního jeho vystavením chemickým a/nebo mechanickým procesům, při kterých dochází k rozrušení všech nebo části škrobových zrn v přítomnosti vody. Rigorózní práce se o něm zmiňuje podrobněji viz. kapitola Kukuřičný škrob

### **b) Celulóza a její deriváty**

Jedná se o snadno dostupnou látku vyráběnou z bavlny nebo ze dřeva. Je vybudována z opakujících se glukózových jednotek spojených  $\beta$ -1,4 glykozidovými vazbami. Vytváří dlouhé rovné řetězce zesílené příčnými vazbami. Farmaceutické stupně celulózy jsou získávány mechanickým a/nebo chemickým procesem.

### **I. Mikrokrytalická celulóza**

Jedná se o polysacharid s molekulovou hmotností 30 000 až 50 000. Získává se hydrolýzou  $\alpha$ -celulózy pomocí minerálních kyselin. Tvoří jí převážně  $\alpha$ -celulóza. Mikrokrytalická celulóza (dále jen MC) je složena z aglomerátů krystalických částic tvaru pevných jehliček (délky 10 až 50  $\mu$ m). MC se vyskytuje jako bílá, bez chuti a zápachu, inertní a netoxická látka. MC je jedno z nejpoužívanějších suchých pojiv v přímém lisování. Oblibu získala díky svým výborným pojivovým vlastnostem. Silné pojivové vlastnosti jsou způsobeny vodíkovými vazbami vytvářenými mezi částicemi celulózy během lisování. Funguje také jako rozvolňovadlo a mazadlo. Desintegrace tablet z MC je dána penetrací vody do matrix tablety prostřednictvím kapilárního efektu pórů a následným narušením vodíkových vazeb. MCC je charakterizována extrémně nízkým koeficientem tření, proto je sama lehce lisovatelná bez přidání mazadla. Má vysoký diluční potenciál v přímo lisovatelných

formulacích. Používá se také jako plnivo při vlhké granulaci, jako nosič pro suché extrakty a jako pojivo při dražování. Na trhu ji lze získat pod různými obchodními názvy (Avicel, Fibrocel, Emcocel, Tabulosa...)

Nejpoužívanějším druhem mikrokrystalické celulózy je **Avicel® PH**.

- vyráběn v několika kvalitách pro farmacii, potravinářství a pro technické použití
- různé typy Avicelů se vzájemně liší – velikostí částic, sypnou hustotou, a obsahem vlhkosti

## II. Amorfní celulóza

Je to purifikovaná, mechanicky desintegrovaná (mletá)  $\alpha$ -celulóza. Jedná se o jemný prášek používaný jako plnivo pro přímé lisování. Uvedena na trhu pod názvy **Elcema**, **Solka Flocc**.

### **Elcema:**

Je vyráběna ve 4 různých formách:

ELCEMA P 050, P 100	v práškové formě
ELCEMA F 150	ve formě vláknité
ELCEMA G 250, G 400	v granulované formě

Používá se jako suché pojivo, plnivo a rozvolňovadlo. Nejvhodnější formou pro lisování je ELCEMA G 250.

### **Solka Flocc**

Pro špatnou sypnost a lisovatelnost jsou v procesu přímého lisování využívány především její rozvolňovací schopnosti.

## c) *Anorganické soli*<sup>17</sup>

### I. Fosforečnan divápenatý

Na trhu je dostupný pod názvy: *DiTab*, *Emcompress*

Je to běžně používané přímo lisovatelné plnivo vyráběné komplikovaným procesem vyžadující kyselinu fosforečnou a hašené vápno. Díky vysokému obsahu vápníku a fosforu se převážně využívá jako součást vitamínových a minerálních potravinových doplňků. Jeho užití ve farmaceutické výrobě se zvyšuje následkem jeho nízké ceny a vhodných sypných a lisovacích vlastností.

Jednou z hlavních výhod užívání této soli jako plniva nebo pojiva je, že alkalická mazadla (např. stearan hořečnatý) nemají prakticky žádné účinky na pojivové vlastnosti tablet. Tato



necitlivost je připisována faktu, že hladké lubrikační filmy jsou podrobeny krystalické fragmentaci během procesu konsolidace a ztuhnutí. Hydrofilní tekutina rychle a kompletně penetruje do fosforečnanových tablet. Tato rychlá penetrace je způsobena hydrofilní povahou materiálu a vysokou porozitou tablet. Tablety se ale nerozpadají, protože pomocná látka je relativně nerozpustná ve vodě a není vytvořena rozvolňovací síla. Proto je důležité zařadit do formulace rozvolňovadlo s aktivním mechanismem (bobtnání) pro intenzivnější rozpad a disoluci (škrob, povidon, glykolát sodný).

Tento materiál je slabě alkalický (pH 7.0-7.4) a to znemožňuje jeho kombinaci s látkami citlivými na malé množství alkálií (např. kyselina askorbová). Přídavek mazadla je nezbytný, protože jeho krystalická struktura a abrazivní vlastnosti znemožňují vysunutí tablety z matrice po lisování. Po přidání mazadel se ejekční síla rapidně snižuje. Nejvíce je využíván k přímému lisování v kombinaci s mikrokrystalickou celulóząou nebo škrobem.

## **II. Fosforečnan trivápenatý**

Na trhu je dostupný pod názvy: *Tri-Tab, Tri-Caps*

Jedná se o pomocnou látku pro přímé lisování a vlhkou granulaci. TriTab je méně stlačitelný a s nižší rozpustností ve vodě, ale obsahuje více vápenatých iontů. Je citlivější vůči mazadlům než fosforečnan divápenatý a se stearanem hořečnatým ztrácí lisovatelnost.

## **III. Síran vápenatý**

Je dostupný pod názvem: *Compactrol, Cal-Tab*

Další anorganická sůl určená pro přímé lisování. Běžně produkována pro stavební průmysl. Farmaceutický stupeň je pomocná látka užívaná jako plnivo. Má dobré sypné vlastnosti, ale špatnou lisovatelnost. V granulované formě má dobré lisovací vlastnosti. Je to velmi levná látka, prakticky nereagující s žádnými látkami. U tablet vyrobených ze síranu vápenatého dochází během skladování ke snižování pevnosti tablet. Doba rozpadu ani disoluce není ovlivněna.

## **IV. Uhličitan vápenatý**

Zpracováním uhličitanu vápenatého s různými pojivy dochází ke zvýšení jejich lisovatelnosti.

### 2.1.1.2 Směsná suchá pojiva<sup>2, 18</sup>

V některých případech je vhodné použít kombinaci přímo lisovatelných pomocných látek. Směsi pomocných látek jsou obecně vyráběny za účelem využití výhod každé z komponent a zároveň odstranění specifických nevýhod jednotlivých složek. Funkčnost směsí pomocných látek je zlepšena specifickým procesem, během kterého jsou směsi sloučeny. Z tohoto důvodu byly k dispozici připravené směsi od různých dodavatelů již v minulosti. Příkladem je Emcompress LP, což je směs fosfátu divápenatého s rozvolňovadlem.

Hlavním nedostatkem směsí pomocných látek je, že poměr pomocných látek ve směsi je přesně stanoven. Při vývoji nové formulace fixní poměr pomocných látek nemusí být optimální volba pro léčivou látku a dávku na tabletu. Volba suchého pojiva, rozvolňovadla, mazadla a jejich koncentrace musí být kompletně prostudovány s léčivou substancí. Výběry závisí na optimalizaci všech tabletovacích parametrů a s ohledem na funkčnost každé pomocné látky ve formulaci a jejich interakce.

V nedávné době byla vyvinuta řada směsí pomocných látek využívající částicového inženýrství v návrhu kombinace produktů pro přímé lisování. Bylo prokázáno, že použitím speciálně připravených směsí pomocných látek (označované jako směsná pojiva) se můžou rozšířit výhody původního materiálu za současného překonání jejich příslušných nevýhod. Příklady směsných produktů jsou Ludipress, Cellactosa a Pharmatosa DCL 40. Řada jiných produktů je dostupných v USA zahrnujících různé uhličitany a sírany vápníku.

Nejdůležitější je, že směsná suchá pojiva užívaná při přímém lisování mají lepší vlastnosti (pojivové a směsné) ve srovnání s jednoduchou fyzikální směsí původních pomocných látek. Také výhodná cena může být dalším faktorem braným v úvahu při výběru směsných produktů. Nevýhodou většiny kombinovaných produktů je nedostatek jejich oficiálního přijetí do lékopisů. Z tohoto důvodu jsou směsi suchých pojiv uznány farmaceutickým průmyslem až poté co prokážou signifikantní výhody při lisování tablet ve srovnání s fyzikální směsí pomocných látek. Ačkoliv jsou sprayově krystalisovaná dextóza-maltóza (Emdex) a lisovatelný cukr ve skutečnosti směsné produkty, běžně jsou považovány jako jednotlivé složky a jsou tak i v lékopise. Proto jsou popsány rozděleně na jednotlivé složky.

## **Příklady směsných pojiv:**

### **a) Cellactosa<sup>18</sup> /75% laktozy, 25% celulózy/**

Je to směsný produkt vyrobený smísením a aglomerací 75%  $\alpha$ -laktózy monohydrátu s 25% celulózy. Díky pravidelnému tvaru částic a příznivé distribuci velikosti částic má produkt výbornou sypnost. Tato látka má také lepší lisovatelnost než fyzikální směs aglomerované laktózy (Tablettosa) s celulóзовým práškem (Elcema P100) nebo mikrokrytalickou celulózou (Avicel PH102). Dobrá lisovatelnost může být připisována synergistickému účinku konsolidace fragmentací laktózy spojené s průvodní plastickou deformací celulózy.

Dobré rozvolňovací vlastnosti Cellactosy jsou způsobeny přítomností celulóзовých vláken v makroporézních částicích. Protože je celulóza pokryta laktózou, vazba vlhkosti je mnohem menší než u samotné mikrokrytalické celulózy. Poskytuje pevnější tablety s delší dobou rozpadu.

### **b) Ludipress<sup>18</sup> /93,4% laktozy, 3,2% povidonu, 3,4% crosopovidonu/**

Jedná se o směsný produkt obsahující tři složky – plnivo, pojivo a rozvolňovadlo. Je to volně sypný prášek vyráběný obalováním částic laktózy polyvinylpyrolidonem a crosopovidonem. Ludipress má vynikající sypnost, protože materiál obsahuje kulovité částice s hladkými povrchy. Poskytuje pevné tablety při nízkém lisovacím tlaku. Pojivové vlastnosti Ludipresu jak lubrikovaného tak nelubrikovaného s 1% stearanem hořečnatým, jsou dobré a v porovnání s fyzikální směsí jsou mnohem lepší.

Ačkoliv Ludipress obsahuje rozvolňovadlo, rozpad tablet je delší než u tablet obsahujících monohydrát  $\alpha$ -laktózy, bezvodou  $\beta$ -laktózu, sprayově sušenou laktózu nebo Tablettosu. Délka doby rozpadu výrobků obsahujících Ludipress je připisována přítomnosti polyvinylpyrolidonu. Tento nedostatek může být překonán přidávkem mikrokrytalické celulosy do formulace zvyšující rozvolnění kapilárním účinkem. Může být také použito silné rozvolňovadlo sodný škrobový glykolát.

### **c) Prosolv SMCC<sup>18</sup> /98% mikrokrytalické celulozy, 2% oxidu křemičitého/**

Nazývaná také jako silanizovaná krytalická celulosa. Je tvořena z 98% mikrokrytalickou celulosou, která je silanizovaná 2% koloidním oxidem křemičitým. Obě složky jsou dohromady sprayově sušeny za tvorby aglomerovaných mikrokrytalů. Tato látka má výbornou sypnost v porovnání s konvečními stupni mikrokrytalické celulosy a nízkou

lubrikační citlivost. Když je mísená se stearanem hořečnatým, vytváří tablety přijatelné pevnosti i při prodlouženém mísení. Tablety jsou pevnější než z čisté mikrokrystalické celulosy.

**d) Pharmatosa DCL 40**<sup>19</sup>

Jedná se o směsný produkt odvozený od Pharmatosy DCL 21. Je také nazývána jako složená DCL laktóza. Tato látka je založena na bezvodé  $\beta$ -laktose (95%) a bezvodém laktitolu (5%). Díky své sférické formě a výhodné distribuci částic jsou sypné vlastnosti velmi dobré. Pojivové vlastnosti jsou mnohem lepší než u všech známých laktózových produktů. Přítomnost laktitolu ve spojení s laktózou výrazně zlepšuje pevnost tablet. Tento stupeň laktózy poskytuje tablety s velmi vysokou pevností a to i při nízkých lisovacích silách, oděr tablet je velmi nízký. Je potvrzeno, že produkt má vysoký diluční potenciál, lepší než ostatní komerčně dostupné na laktóze založené produkty. Má nejvyšší diluční potenciál ze všech DCL (přímo lisovatelných) laktóz, a proto je doporučována do formulací s vysokou dávkou účinné substance. Produkt není citlivý na obsah mazadel a má velmi nízkou absorpci vlhkosti (méně než 1% při 20<sup>0</sup>C a 80% relativní vlhkosti).

**e) MicroceLac®100**<sup>20</sup>

MicroceLac 100 je sprayově sušená směs obsahující 78%  $\alpha$ -laktózy monohydrátu a 25% mikrokrystalické celulózy v sušině. Jak plnivové vlastnosti laktózy, tak pojivové vlastnosti mikrokrystalické celulózy byly spojeny do jedné pomocné látky zajišťující lepší tabletovací vlastnosti a zároveň nízkou cenu.

Využití nalézá při výrobě tablet malých rozměrů, minerálních formulací, pastilek, přípravků s vysokou dávkou účinných látek a přípravků s mikronizovanou aktivní látkou disponující špatnými tokovými vlastnostmi.

Mezi výhodné vlastnosti MicroceLacu 100 patří výborná lisovatelnost a tokové vlastnosti. Nízká tendence sedimentovat se odráží v konstantních tokových vlastnostech a bezproblémovém tabletování. Stálý poměr laktózy a mikrokrystalické celulózy vede ke konstantní pevnosti tablet.

**f) StarLac**<sup>26</sup>

StarLac je přímo lisovatelná pomocná látka vyráběná sprayovým sušením monohydrátu  $\alpha$ -laktózy a kukuřičného škrobu. Jedná se o nový typ směsného suchého pojiva pro přímé lisování založeném na 85% monohydrátu  $\alpha$ -laktózy 15% přírodního kukuřičného škrobu. Vyznačuje se dobrou lisovatelností a výbornou sypností podmíněnou sprayově sušícím

procesem. Z důvodu vysokého obsahu laktózy poskytuje tablety s vyhovující pevností, rychlá desintegrace a rychlé uvolnění léčivé látky je dáno přítomností škrobu. Rigorózní práce se o něm zmiňuje podrobněji v kapitole StarLac.

### 2.1.1.3 Monohydrát $\alpha$ -laktózy<sup>2,11,12</sup>

Tato forma laktózy je používána nejčastěji. Často je označována jako *laktóza* nebo *hydrátová laktóza* či *pravidelná laktóza*. Obvykle se používá v práškové (mleté) formě jako plnivo do tablet a připravuje se pomocí techniky vlhké granulace. Díky výborným tokovým vlastnostem se v přímém lisování uplatňuje hrubý pravidelný stupeň a síťované krystalické frakce monohydrátu  $\alpha$ -laktózy (zvláště 100-mesh). Nevýhodou tohoto stupně je však nedostatečná lisovatelnost.

Celkový obsah vlhkosti je přibližně 5% vlhkosti, ale jen 0,2% je vlhkost volná. Zbytek je voda krystalová, která je nedostupná pro reakci s léčivými složkami citlivými na vlhkost. Síťovaná laktóza je vhodná v rozmezí velikostí 45/50 až 325  $\mu\text{m}$ . Laktóza 100-mesh má distribuci velikosti částic téměř stejnou jako dříve popsaná laktóza EFK (extra jemně krystalická). Tyto produkty mají výbornou sypnost a vysokou plnicí hustotu díky pravidelnému tvaru částic.

V porovnání s jinými suchými pojivy však vykazuje relativně špatné vazebné vlastnosti. Provedené experimenty (založené na Heckelově rovnici, napětí-relaxace studiích a měření velikosti částic po lisování) ukázaly, že částice monohydrátu  $\alpha$ -laktózy se zhušťují převážně fragmentací, v jiných studiích byl proces zhušťování popisován jako fragmentace a plastická deformace. Fragmentační chování laktózy bylo potvrzeno rychlým dosažením maximální porozity po mnohonásobných lisováních a relativně nízkou strain rate citlivostí. Bylo zjištěno, že krystalický monohydrát  $\alpha$ -laktózy vykazuje vyšší křehkost než sprayově sušená laktóza a bezvodá  $\beta$ -laktóza, což je přičítáno více hranatějšímu charakteru monohydrátu  $\alpha$ -laktózy ve srovnání s celkovým výběrem menších krystalů přímo lisovatelné laktózy. U práškového stupně monohydrátu  $\alpha$ -laktózy má vzrůst velikosti částic za následek zvýšení relativní hustoty pro aplikovanou sílu. Toto může být způsobeno obsazením mezičásticových prostorů mezi velkými krystaly a malými částicemi. Fragmentace velkých krystalů a vyplnění zbývajících mezer během lisování vede k dalšímu vzrůstu relativní hustoty. Kromě toho u menších částic materiálu může zvýšená třecí síla spojená s klouzáním částic omezit proces zhušťování.

Jednotnější velikost krystalické  $\alpha$ -laktózy monohydrátu ukázala vyšší poměr zhuštění než práškový stupeň, což může být způsobeno vysokou napětíovou koncentrací v kontaktních bodech jako následek hranatosti krystalů, ze kterých se mezery mohou jednoduše vyvinout. Zlomené částice vyplnily mezičásticové prostory, jak proces fragmentace pokračoval během aplikace lisovací síly. Z výsledků skenovacího elektronického mikroskopu vyplynulo, že částice  $\alpha$ -laktózy monohydrátu se spojily plastickou deformací a fragmentací, ačkoliv zvýšení specifického povrchu tablet a izotropního poměru ukázalo, že částice se deformovaly z velké části fragmentací.

Z úměrnosti mezi destrukční silou a povrchem pórů tablet bylo vyvozeno, že fragmentace je převládajícím mechanismem zhušťování pro všechny typy krystalické laktózy a že přítomnost krystalické vody nebo poměr  $\alpha/\beta$  nebo stupně krystalinity nemá žádný vliv na mechanismus vázání. Rovněž byla nalezena souvislost mezi strukturou částic a lisovatelností. Použitím plynové adsorpce k určení specifického povrchu krystalických laktózových prášků bylo dokázáno, že vazebná kapacita je přímo ve vztahu s povrchem prášku. Lisovatelnost se tedy zdá být závislá na struktuře částic, která je určena výrobními podmínkami. Pozvolná krystalizace laktózy produkuje jednoduché krystaly s malým povrchem prášku a špatnými lisovacími vlastnostmi (tj. monohydrát  $\alpha$ -laktózy). Výsledkem rychlé krystalizace dehydratací nebo sušením na válci jsou agregáty mikrokystalů (bezvodá laktóza). Díky jejich větší ploše povrchu prášku mají tyto nepravidelné krystaly ve srovnání s pravidelnými krystaly monohydrátu  $\alpha$ -laktózy lepší vazebnou kapacitu.

Pevnost tablet lisovaných z monohydrátu  $\alpha$ -laktózy vzrůstá se snížením velikosti částic pomocné látky. Lisování malých částic má za následek tvorbu tablet o větší tloušťce než tablety získané z částic malé velikosti.

Tablety vylisované z  $\alpha$ -laktózy monohydrátu vykazují malou časově závislou absorpci vlhkosti při jejich vystavení okolní vlhkosti vzduchu (45% RH). Absorbce vlhkosti, která dosáhla plató během 10 minut po lisování, byla doprovázena snížením destrukční síly a specifického povrchu tablet. Následující skladování tablet v suchém vzduchu vedlo ke zvýšení destrukční síly, nevedlo však ke změně specifického povrchu. Tablety nevykazují absorpci vlhkosti a nemění destrukční sílu či specifický povrch, když jsou přemístěny ihned po e젝ci z matrice do suchého prostředí.

Tyto výsledky naznačují, že se kontaktní body mezi částicemi laktózy v tabletě rozpustily, když byly vystaveny vlhkému vzduchu a rekrystalizovaly se vystavením vysoko - vlhkostním podmínkám. To napovídá, že důvodem ireverzibilního snížení specifického povrchu tablet jejich vystavením vysoko - vlhkostním podmínkám, bylo ucpání velmi úzkých pórů

v tabletách adsorbovanou vlhkostí. Pevnost těchto tablet měřená 30 minut po vytlačení z matrice se během osmítýdenního skladování při 20 °C/ 50% RH nebo 20 °C/ 85% RH nemění.

Za nepřítomnosti mazadla v tabletách z monohydrátu  $\alpha$ -laktózy dochází ve vodě k jejich velmi rychlému rozpadu jako výsledek rychlého vstupu vody a rychlé disoluce vazeb. V opačném případě, kdy jsou použita hydrofóbní mazadla, je penetrace vody do výlisku silně inhibována, a proto je inhibována i doba rozpadu. Tento efekt může být docela dobře odstraněn přidáním mikrokrytalické celulózy nebo vysoce bobtnajícím rozvolňovadlem jako je sodná sůl glykolátu škrobu nebo sodná sůl kroskarmelózy.

V praxi je 100-mesh monohydrát  $\alpha$ -laktózy často kombinován s mikrokrytalickou celulózą. Výsledkem této kombinace je silný synergistický efekt příznivě ovlivňující dobu rozpadu (zkracuje se doba rozpadu), pevnost tablet vzrůstá úměrně s procentuálním zastoupením mikrokrytalické celulózy ve výlisku. Užíváním systematických optimalizačních metod byly získány z  $\alpha$ -laktózy monohydrátu 100-mesh v kombinaci s mikrokrytalickou celulózą, bezvodou  $\beta$ -laktózą nebo sprayově sušenou laktózą optimální tabletovací formulace.

#### 2.1.1.4 Kukuřičný škrob<sup>22</sup>

Škrob je multifunkční pomocná látka používaná do tabletových formulací. Je široce využíván jako rozvolňovadlo, plnivo a jako pojivo ve formě škrobové pasty v procesu vlhké granulace. To je způsobeno jeho výhodnými fyzikálně-chemickými vlastnostmi a relativní inertností. Škrob je tvořen  $\alpha$ -glukozidovými řetězci a obsahuje dvě hlavní složky – **amylozu** a **amylopektin**. Amyloza a amylopektin jsou polysacharidy založené na glukózovém monomeru. Amyloza je lineární polymer nacházející se uvnitř zrn, ve vodě je rozpustná a představuje přibližně 27% hmotnosti zrna. Skládá se z  $\alpha$ -1,4 glykozidicky vázaných anhydroglukózových jednotek. Amylozová komponenta se podobá celulóze. Amylopektin sestává z větvených řetězců, kde kromě  $\alpha$ -1,4 glykozidových vazeb jsou ještě  $\alpha$ -1,6 vazby mezi anhydroglukozovými jednotkami. Na základě této rozvětvené struktury je dobře enzymaticky odbouratelný. Nachází se v povrchové vrstvě zrn, ve vodě se nerozpouští pouze bobtná a představuje 73% hmotnosti zrna. Škrob je nerozpustný ve vodě, protože oba polymery ( amyloza a amylopektin) jsou intermolekulárně spojeny do krystalické mřížky. Ve studené vodě škrob bobtná, při zahřátí se tvoří hydrogel (škrobový maz).

## Přírodní kukuřičný škrob<sup>5,10</sup>

Přírodní škroby jsou produkty primárního metabolismu sacharidů. Jsou to polysacharidy vznikající při fotosyntetické asimilaci v chloroplastech a následně v podobě rozpustného škrobu jsou převáděny do zásobních orgánů rostliny a měněny na zásobní škrob. Škrob se vyskytuje v obilninách, bramborách, luštěninách a jiné zelenině. Je složen z jednotlivých škrobových zrn, jejichž tvar a velikost je charakteristický pro jednotlivé druhy škrobů.<sup>23</sup>

Přírodní škroby mají dobré lisovací vlastnosti, ale jejich špatné sypné vlastnosti a vysoká citlivost vůči mazadlům je činí méně vhodnými pro přímé lisování.<sup>9</sup>

Přestože je obecně akceptováno, že škrob podléhá plastické deformaci během lisování, sklon škrobů k úplné a čisté plastické deformaci závisí na velikosti částic a distribuci tvaru částic. Kukuřičný škrob má největší tendenci k plastickému toku s malou elastickou odezvou. Bramborový škrob se také snadno plasticky deformuje, zatímco ječmenný a pšeničný škrob jsou více elastické.

Při studiu tabletovacích vlastností bramborového, kukuřičného, pšeničného a ječmenného škrobu, kukuřičný škrob vynikal nejlepší lisovatelností, bramborový škrob vykazoval nejlepší sypnost. Bramborový škrob je velmi citlivý k mísení se stearanem hořečnatým. Tato vysoká citlivost k mazadlům je dána následkem plastických vlastností škrobových produktů při lisování. Při dalším srovnávacím hodnocení několika přírodních škrobů výsledky ukázaly, že rýžový škrob má lepší lisovací vlastnosti a horší sypné vlastnosti než kukuřičný, bramborový a tapiokový škrob. Navíc pojivové vlastnosti rýžového škrobu nebyly narušeny při mísení se stearanem hořečnatým. Malá citlivost rýžového škrobu vůči mazadlům je způsobena jeho špatnými sypnými vlastnostmi, které oslabují tvorbu filmu maziva na částicích během mísení s mazadlem. Tyto fyzikálně-chemické vlastnosti jsou přisuzovány velikosti částic rýžového škrobu.

Aby se zlepšily tabletovací vlastnosti škrobů pro přímé lisování, musí být škroby různými způsoby fyzikálně modifikovány, např. speciální proces předbobtnání zlepšuje tabletovací vlastnosti. Další možností pro zlepšení tabletování škrobů je granulace.

## Modifikovaný kukuřičný škrob

### Předbobtnalý škrob<sup>2,5,10</sup>

Předbobtnalý škrob je škrob, který se získává ze škrobu přírodního jeho vystavením chemickým a/nebo mechanickým procesům, při kterých dochází k rozrušení všech nebo části škrobových zrn v přítomnosti vody. Výsledný produkt je následně mletý a obsah vlhkosti je



přízpusoben podle specifikací pro použití. Ačkoliv je předbobtnalý škrob používán hlavně jako pojivo při vlhké granulaci, může být modifikován, aby získal dobrou lisovatelnost a sypnost pro použití v přímém lisování..

Částečně předbobtnalé farmaceutické stupně jsou komerčně dostupné. Americký lékopis (USP) nespécifikoval botanický původ výchozího škrobu, evropský lékopis (PhEur) upřesnil, že kukuřičný škrob je původní materiál pro výrobu předbobtnalého škrobu.

Speciální předbobtnalý škrob pro přímé lisování nazývaný **přímo lisovatelný škrob** nebo **lisovatelný škrob** je částečně hydrolyzovaný kukuřičný škrob, komerčně dostupný jako *Starch 1500*. *Sepistab ST 200* je popisován jako aglomerát škrobových zrn obsahujících přírodní a předbobtnalý kukuřičný škrob.

### **Starch 1500** <sup>2,9,10</sup>

Starch 1500 je forma předbobtnalého škrobu, který byl modifikován, aby získal lepší lisovací a sypné vlastnosti do svých charakteristických znaků. Starch 1500 se připravuje vystavením kukuřičného škrobu fyzikální kompresi nebo smykovému napětí za vysokovlhkostních podmínek způsobujících zvýšení teploty a částečné bobtnání škrobu. Během výrobního procesu jsou některé z vodíkových vazeb mezi amylozou a amylopektinem částečně narušeny. Amylopektin při zvýšené teplotě bobtná, stává se propustným pro vodu a mění se onkotické vlastnosti systému. Nabobtnalé zrno praskne a amyloza se dostává ven. Výsledný produkt tedy obsahuje 5% volné amylozy, 15% volného amylopektinu a 80% nemodifikovaného škrobu. Volný amylopektin zajišťuje rozpustnost produktu ve studené vodě a podporuje jeho pojivové vlastnosti, volná amyloza a nemodifikovaný škrob jsou zodpovědné za rozvolňovací vlastnosti produktu.

Starch 1500 je specifická farmaceutická pomocná látka spojující několik vlastností do jediného produktu. Má tyto funkce :

- pojivo,
- rozvolňovadlo,
- mazadlo.

Starch 1500 poskytuje dobré sypné vlastnosti vyžadované dnešním vysokorychlostním tabletováním a vybavením pro plnění tobolek. Výrobci tak mohou produkovat tablety a tobolky se stálou jednotnou hmotností a obsahem léčivé látky.

Starch 1500 je velmi citlivý na změkčující účinky alkalických stearátových mazadel díky jeho plastickým vlastnostem. Z tohoto důvodu by se užití stearanu hořečnatého mělo vyvarovat nebo udržet jeho koncentraci pod 0,5% w/w, protože vysoká koncentrace může nepříznivě působit na pevnost tablet a dobu rozpadu. Také sypanost prášků je negativně ovlivněna. Zvýšená koncentrace mazadla může být zodpovědná za redukci v mezičásticovém tření. To vede k těsnějšímu obalení částic a zhuštění, což brání toku částic. Proto stearová kyselina a hydrogenovaný rostlinný olej jsou přijatelné alternativy ke stearanu hořečnatému, pokud je Starch 1500 užíván jako suché pojivo do přímo lisovacích formulací.<sup>24</sup>

Při využití procesu vlhké granulace může sloužit jako pojivo. Ve vlhko - granulacích aplikacích Starch 1500 projevuje dvojí funkčnost (jako pojivo a jako rozvolňovadlo) následkem částečné rozpustnosti ve vodě.

Ačkoli je Starch 1500 považován za volně tekoucí materiál s lepšími sypanými vlastnostmi než má přírodní kukuřičný škrob, sypané vlastnosti jsou horší ve srovnání s jinými suchými pojivy vzhledem k jeho velkému specifickému povrchu.

Když se srovnává Starch 1500 s jinými plasticky deformovatelnými materiály, pevnost tablet ze Starch 1500 je nízká. Tento účinek je vysvětlován tím, že plastická deformace Starch 1500 je příliš pomalá, aby se tvořily dostatečné interpartikulární spoje během rychle probíhajícího lisování. Navíc během lisování při vysokém tlakovém stupni je velký podíl konečné deformace elastický. Když se elastická deformace, plastická deformace a interpartikulární spoje vyskytují během lisování a když se objevuje elastická relaxace při odlehčení a vytlačení z matrice, interpartikulární vazby nejsou tvořeny dost rychle, aby předešly křehké struktuře.

### **Sepistab ST 200**<sup>10</sup>

Modifikovaný kukuřičný škrob, také nazývaný **granulovaný škrob**, je připraven patentovaným fyzikálním nebo chemickým procesem z kukuřičného škrobu a je uveden na trh pod názvem *Sepistab ST 200*. Skládá se z hrubě kulovitých zrn s průměrnou velikostí částic 200  $\mu\text{m}$ . Lisovatelnost *Sepistab ST 200* s mazadlem i bez mazadla je poněkud podobná lisovatelnosti Starch 1500. Po lubrikaci 1% stearovou kyselinou je lisovatelnost modifikovaného kukuřičného škrobu srovnatelná se Starch 1500, ale rozvolňovací vlastnosti modifikovaného kukuřičného škrobu jsou lepší.

### 2.1.1.5 StarLac<sup>21, 25, 26</sup>

StarLac je nová přímo lisovatelná pomocná látka vyráběná sprayovým sušením monohydrátu  $\alpha$ -laktózy a kukuřičného škrobu. Jedná se o nový typ směsného suchého pojiva pro přímé lisování založeném na 85% monohydrátu  $\alpha$ -laktózy a 15% přírodního kukuřičného škrobu. StarLac existuje jako bílý nebo téměř bílý prášek bez zápachu. Je částečně rozpustný ve studené vodě.

Rozsah pomocných látek pro přímé lisování je malý v porovnání s těmi pro jiné farmaceuticko-technologické postupy. Zpočátku byl používán neupravený materiál (např. prášková celulóza nebo monohydrát  $\alpha$ -laktózy). Poté byl materiál vylepšován různými výrobními postupy, takovými jako je sprayové sušení (sprayově sušená laktóza) nebo používáním speciálních síťovacích frakcí (laktóza 100mesh). Kombinace dvou nebo více takto upravených substancí do jedné pomocné látky (např. Cellactose, MicroceLac) představovala další technologickou inovaci podporující pozitivní vlastnosti pomocných látek pro přímé lisování.

Důvodem sloučení laktózy a kukuřičného škrobu sprayovým sušením u látky StarLac byla snaha získat materiál s optimálními vlastnostmi. Přírodní kukuřičný škrob vykazuje špatnou sypanost a nedostatečnou pevnost svých tablet. Monohydrát  $\alpha$ -laktózy vykazuje nedostatečnou lisovatelnost a relativně špatné vazebné vlastnosti. Sprayově sušící proces byl zvolen, aby se minimalizovalo vzájemné působení obou prášků a zlepšila se jejich sypanost. Nový produkt by měl vykazovat dobrou sypanost a slučovat plastickou deformaci sprayově sušené laktózy s elastickou deformací a rychlou desintegrací přírodního kukuřičného škrobu.

Vývoj nových přímo lisovatelných látek by měl zahrnovat komplexní stanovení jejich vlastností. Technologické vlastnosti prášků se zjišťují stanovením sypanosti, krystalinity, obsahu vlhkosti. Tabletovací vlastnosti se zjišťují stanovením lisovatelnosti, elastické odezvy, desintegrace a uvolňování léčivé látky.

Za účelem co nejlépe charakterizovat novou pomocnou látku StarLac byly zvažovány a porovnány tabletovací vlastnosti základních materiálů – přírodního kukuřičného škrobu, sprayově sušené laktózy (FlowLac) a fyzikální směsi těchto látek (směs obsahovala sprayově sušenou laktózu a kukuřičný škrob ve stejném poměru jako pro StarLac) se směsným pojivem StarLacem. Také byl prostudován vliv sprayově sušícího procesu.

Vlastnosti práškového StarLacu byly podobné ve srovnání s vlastnostmi FlowLacu, a to navzdory interakcím mezi dvěma komponentami během sušícího procesu, jak naznačila velikost částic, distribuce částic, SEM (skenovací elektronické mikroskopické) obrázky a

rentgenová difrakce prášků. Deformační vlastnosti StarLacu byly dány přítomností laktózy. Celkově se StarLac deformoval plasticky s nízkým podílem elasticity. Jen při vysoké relativní hustotě byla změna v deformačních vlastnostech StarLacu pod vlivem přítomnosti škrobu. Elasticita StarLacu je při nízkém lisovacím tlaku ovlivněna laktózou, při vysokém lisovacím tlaku škrobem. O elastickém chování rozhoduje škrob navzdory svému nízkému objemu. Toto zjištění může být potvrzeno pomocí SEM obrázků. Lze zde identifikovat síti podobnou strukturu vyplývající ze spojení částic škrobu. V části, kde byly spojené škrobové částice, se zvýšila část plastické deformace.

Tabletovací vlastnosti fyzikální směsi jsou podmíněné přítomností škrobu a laktózy . Fyzikální směs projevovала více elastické chování než StarLac. Nicméně vykazovala extrémně nízkou účast nezvratné lisovatelnosti oproti jednotlivým složkám (kukuřičný škrob a Flowlac) i StarLacu. Toto chování je způsobeno interakcí mezi částicemi škrobu a laktózy, jež minimalizuje část nezvratně vylisovaného prášku. Tomuto vzájemnému působení je v případě StarLacu zabráněno. Sprayově sušící proces totiž snížil interakci mezi různými částicemi ,a tak část nezvratně vylisovaného prášku zvýšil. Destrukční síla je závislá na laktóze, uvolnění léčivé látky je téměř stejné jako pro tablety ze škrobu. Různé tabletové vlastnosti a chování tablet StarLacu a fyzikální směsi mohou být způsobeny sprayově sušícím procesem.

Axiální a radiální elastické obnovy byly určovány při různých časech. Tablety z kukuřičného škrobu vykazovaly nejvyšší a tablety z FlowLacu nejnižší axiální elastickou obnovu. Tablety ze StarLacu měly podobně rychlou elastickou obnovu jako FlowLac. Rychlá elastická obnova se kontinuálně zvyšovala s relativní hustotou.

Pevnost tablet z kukuřičného škrobu nebyla nikdy dostačující. Pro tablety ze StarLacu byla pevnost zvýšena. Toto nebylo způsobeno sprayově sušícím procesem (který naopak mírně snižoval pevnost tablet), ale vyšším obsahem laktózy. Největší předností tablet ze StarLacu je jejich velmi rychlé uvolňování léčivé látky. StarLac vykazuje významně vyšší rozvolňovací rychlost než ostatní zkoušené látky.

StarLac je velmi vhodný pro přímé lisování. Vykazuje dobrou lisovatelnost a výhodou je i jeho dobrá sypnost podmíněná sprayově sušícím procesem. Dále projevuje přijatelnou destrukční sílu z důvodu vysokého obsahu laktózy. Rychlá desintegrace a rychlé uvolnění léčivé látky je dáno přítomností škrobu.

## 2.1.2 Mazadla a lubrikační proces<sup>5,27</sup>

Mazadla zmenšují tření mezi tabletou a stěnou matrice při vysouvání tablety a zabraňují lepení tablet na stěny matrice a plochy razidel. Většina látek této skupiny má navíc schopnost zlepšovat tokové vlastnosti tabletoviny a ulehčovat plnění matrice, čímž tak činí i funkci tzv. kluzných látek. Hranice mezi nimi není ostrá.

V českém textu se tyto pomocné látky označují také jako látky antiadhezivní (antiadherencia), v anglickém textu jako lubrikanty a mazací proces jako lubrikace.

Ideální mazadlo by mělo v malé koncentraci efektivně snížit tření bez vedlejších účinků na formulaci tablet. Obvykle se jedná o bílou látku bez zápachu, která může mít různou rozpustnost ve vodě. Mělo by být inertní, dostupné a levné. Nemělo by však interagovat s ostatními složkami lékové formy a způsobovat variabilitu jednotlivých dávek. Ideální mazadlo však neexistuje. Největší pozornosti v současné době dosahuje jako mazadlo **stearan hořečnatý**, neboť splňuje řadu ze zmíněných požadavků (podrobněji viz níže).

### Typy lubrikace

Antiadhezivní látky mohou působit dvojitým mechanismem:

- fluidní (hydrodynamický)
- stykový (mezní)

**Fluidní lubrikace** nastává, když se dva povrchy pohybují jako by byly oddělené vrstvou kapalného mazadla. Mezi fluidní mazadla jsou řazeny např. minerální oleje či parafín. Jsou používány jen zřídka, protože i ve velmi jemné disperzi vytvářejí na povrchu tablet mastné skvrny.

**Mezní lubrikace** se vyskytuje, pokud jsou plochy separovány tenkou vrstvou mazadla. Mazací účinek vyplývá z přilnavosti polární části molekuly mazadla ke kovovému povrchu matrice a razidel. Přilnavost těchto mazadel je díky polární části větší než u nepolárních mazadel fluidního typu.

### Rozdělení mazadel

Mazadla se dělí podle rozpustnosti ve vodě na :

#### 1) Nerozpustná (hydrofóbní) mazadla

- *Soli mastných kyselin*: stearan hořečnatý, hlinitý, vápenatý, zinečnatý, palmitan hořečnatý.

Jedná se o nejběžněji využívaná mazadla. Lubrikaci zajišťují prostřednictvím povrchové adheze. Nejlepší lubrikací se rozumí, když mazadla vytvářejí povrchové filmy o vysokém bodu tání a vhodných smykových vlastnostech. **Stearan hořečnatý** (směs hořečnatých solí kyseliny palmitové a stearové) je využíván v koncentraci 0,5-2 %. Vykazuje výborné antiadhezivní vlastnosti, je relativně levný a netoxický.

- *Mastné kyseliny, uhlovodíky a mastné alkoholy*: kyselina stearová, palmitová, stearylalkohol, parafíny, lehký minerální olej, hydrogenované rostlinné oleje, hydrogenovaný ricinový olej.

Obecně platí, že mastné kyseliny jsou lepšími mazadly než uhlovodíky a alkoholy. S rostoucí délkou jejich uhlovodíkového řetězce se zvyšují i jejich lubrikační vlastnosti. Nejběžněji užívanou látkou této skupiny je **kyselina stearová** (směs kyseliny palmitové a stearové) používaná v koncentraci 0,5–2,0%. Ve funkci mazadla vykazuje horší vlastnosti než stearan hořečnatý. Používá se nicméně v případech existence interakce stearanu hořečnatého nebo vápenatého se složkami tabletoviny. **Tekuté parafíny**, zvláště ty nízkoviskózní, jsou používány pro barevné tablety. Modifikované rostlinné oleje jsou také používány. Obecně však nabízejí méně výhod než pevná mazadla. Jejich inkorporace do směsi prachů před lisováním je obtížnější a vyžaduje jejich rozpuštění v těkavém rozpouštědle než jsou sprayově naneseny na nelubrikovaný materiál.

- *Estery mastných kyselin*: glycerylmonostearát a -distearát (Tegin 515), glyceryltristearát (Dynastan 118), glyceryltripalmitát (Dynastan 116), glyceryltribehenát (Compritol 888), glycerylpalmitostearát (Préciorol), sorbitan monostearát, stearylfumarát sodný (Pruv), sacharósa monostearát (Sucrapen 5)

Estery mastných kyselin vykazují horší lubrikační schopnost než stearan hořečnatý. Aby byl zaručen dostatečný účinek, používají se v koncentraci až 5%. Studium stearylfumarátu a glycerylbehenátu bylo zjištěno, že tyto látky méně snižují pevnost a disoluci než stearan hořečnatý, ale jejich antiadhezivní účinek je menší. Stearylfumarát sodný je doporučován jako alternativa stearanu hořečnatého.

## 2) Rozpustná (hydrofilní) mazadla

Laurylsíran sodný, hořečnatý, polyethylenglykol (PEG400, 6000, 8000) polyoxyethylenglykol, benzoan sodný, leucin, glycin a kyselina adipová.

Rozpustná mazadla nevykazují takové lubrikační vlastnosti jako jejich nerozpustné protějšky. Laurylsíran sodný a hořečnatý se využívají ve vyšších koncentracích (5%) a vykazují horší antiadhezivní účinky. **Polyethylenglykoly** (PEG 4000, 6000) jsou užívány v koncentracích vyšších než 5% a mají horší lubrikační schopnosti v porovnání se steanem hořečnatým. Používají se při výrobě šumivých tablet. Polyoxyethylenglykoly mají v porovnání s polyethylenglykoly horší lubrikační schopnosti. Benzoan sodný, leucin, isoleucin, glycin a kyselina adipová se používají v koncentracích 2-10%. Mnohé z nich jsou navíc povrchově aktivní látky. Když byly tablety lubrikovány laurylsíranem sodným a následně porovnány s tabletami lubrikovanými steanem hořečnatým, tablety s laurylsíranem vykazovaly vyšší stupeň disoluce. Laurylsíran sodný tak příznivě ovlivňuje rozpadavost tablet a disoluci.

## 3) Jiná mazadla

Mastek, polytetrafluorethylen (Teflon), kyselina fumarová, hydrogenovaný olej z bavlníkových semen (Sterotex, Lubritab), atd.

Některé reference v literatuře označují mastek jako mazadlo, ale tento materiál je spíše řazen mezi kluzné látky. Má několik nevýhodných vlastností - nerozpustnost ve vodě a tělních tekutinách, abrazivita, ztráta některých ze svých schopností po lisování. Používá se v koncentraci 1-5%, při níž snižuje pevnost a disoluci léčiva. **Polytetrafluorethylen** se vyznačuje nízkým koeficientem tření. Lubrikace by mohla být srovnatelná se steanem hořečnatým. Problémem však zůstává jeho možná toxicita.

### 2.1.2.1 Stearan hořečnatý <sup>28</sup>

Stearan hořečnatý je široce používaná látka v kosmetice, potravinářství a hlavně ve farmaceutickém průmyslu. Používá se při výrobě tobolek a tablet, nejčastěji v koncentracích 0,25-5%, většinou však maximálně do 2% .

*Empirický vzorec:*  $C_{12}H_{10}MgO_4$

*Strukturní vzorec:*  $[CH_3(CH_2)_{16}COO]_2Mg$

*Molekulová hmotnost:* 591,27

Stearan hořečnatý je směs hořečnatých solí mastných kyselin, hlavně kyseliny palmitové, stearové a olejové.

#### Charakteristické vlastnosti:

Je to jemný bílý, precipitovaný nebo mletý prášek o nízké sypné hustotě, slabého charakteristického zápachu.

Hustota :	1,03-1,08 g/cm <sup>3</sup>
Sypná hustota :	0,30 g/cm <sup>3</sup>
Bod vzplanutí :	250 <sup>0</sup> C
Bod tání :	88,5 <sup>0</sup> C
Sypnost :	kohezivní prášek se špatnou sypností
Polymorfie :	trihydrát - jehlicovitá forma, dihydrát - lamelární forma s lepšími mazacími vlastnostmi
Rozpustnost :	prakticky nerozpustný ve studeném ethanolu, éteru a vodě, lehce rozpustný v horkém benzenu a ethanolu
Specifický povrch :	2,45-16m <sup>2</sup> /g
Inkompatibility :	silné kyseliny, alkálie a soli železa, silně oxidující látky

Stearan hořečnatý je vyráběn interakcí vodných roztoků chloridu hořečnatého se stearanem sodným nebo reakcí hydroxidu nebo uhličitanu sodného s kyselinou stearovou při vyšších teplotách.



Stearan hořečnatý plní v tabletách funkci mazadla. Vykazuje výborné antiadhezivní vlastnosti. Je relativně levný a netoxický. Používá se v koncentraci do 2%. Záleží na tom, zda jde o přímé lisování nebo zda je tabletovina ve formě granulátu. V druhém případě je povrch tvořený menšími granulemi a je tedy potřebné menší množství mazadla. Příklad stearanu hořečnatého snižuje pevnost tablet a díky svému hydrofóbnímu charakteru prodlužuje dobu rozpadu tablety hydrofobizací jejího povrchu a snižuje disoluci léčivé látky. Stearan hořečnatý interaguje s kyselé reagujícími látkami a léčivými látkami citlivými na alkálie. Stearan hořečnatý reaguje dostatečně alkalicky s jistými aminovými solemi vedoucí k uvolnění volné báze a tím ke změně zbarvení tablety. Často obsahuje vysoký podíl palmitanu hořečnatého, což může způsobovat nečekané problémy ve výsledných vlastnostech tablet.

### 2.1.2.2 Stearyl fumarát sodný <sup>29</sup>

Stearyl fumarát sodný je látka používaná v potravinářství a hlavně ve farmaceutickém průmyslu. Používá se při výrobě tobolek a tablet, nejčastěji v koncentracích 0,25-2%.

*Empirický vzorec:*  $C_{22}H_{39}NaO_4$

*Strukturální vzorec:*  $[CH_3(CH_2)_{17}CO_2C_2H_2COO^-] Na^+$

*Molekulová hmotnost:* 390,5

Stearyl fumarát sodný, známý pod výrobním názvem *Pruv*, je typ nerozpustného mazadla patřícího mezi estery mastných kyselin. Estery mastných kyselin vykazují horší lubrikační schopnost než stearan hořečnatý. Aby byl zaručen dostatečný účinek, používají se ve vyšších koncentracích. Studium stearyl fumarátu a glycerylbehenátu bylo zjištěno, že tyto látky méně snižují pevnost a disoluci než stearan hořečnatý, ale jejich antiadhezivní účinek je menší. Stearyl fumarát sodný je doporučován jako alternativa stearanu hořečnatého.

#### Charakteristické vlastnosti:

Je to jemný bílý prášek s aglomeráty plochých, kruhovitě tvarovaných částic.

Hustota :	1,107 g/cm <sup>3</sup>
Sypná hustota :	0,20 – 0,35 g/cm <sup>3</sup>
Setřesná hustota :	0,30 – 0,50 g/cm <sup>3</sup>
Bod tání :	224 – 245 °C (spojený s rozkladem)
Kyselost /zásaditost :	pH = 8,3 pro 5% vodný roztok při 90 °C

Rozpustnost :	prakticky nerozpustný v acetonu, chloroformu, ethanolu, lehce rozpustný v metanolu
Specifický povrch :	1,2 – 2,0 m <sup>2</sup> /g
Inkompatibility :	chlorhexidin acetát

Stearylfumarát sodný se vyrábí reakcí stearylalkoholu s anhydridem kyseliny maleinové. Produkt této reakce poté podléhá izomerizačnímu kroku a reakci se solí za tvorby stearylfumarátu sodného.

Stearylfumarát sodný plní v tobolkových a tabletových formulacích funkci mazadla. Je používán do perorálních farmaceutických formulací a je obecně považován za netoxický a nedráždivý materiál. Také se používá k určitým potravinovým aplikacím. Používá se v koncentraci 0,5 - 2%. Při okolní teplotě je stearylfumarát sodný stabilní nanejvýše 3 roky, je-li skladován v jantarových lahvičkách se šroubovacími uzávěry z polyethylenu. Měl by být uchovávan v dobře uzavřených obalech na chladném suchém místě. Pruv je dodáván v čisté formě a je využíván tehdy jsou-li z důvodu chemické inkompatibility méně čisté stearátové typy mazadel nevhodné. Pruv je méně hydrofóbní než stearan hořečnatý nebo stearová kyselina a tak má menší inhibiční vliv na disoluci tablet než stearan hořečnatý. Metabolické studie Pruvu naznačily, že přibližně 80% bylo absorbováno a 35% rychle metabolizováno. Absorbovaná frakce byla hydrolyzována na stearylalkohol a fumarovou kyselinu, stearylalkohol byl oxidován na stearovou kyselinu. Ta část, která nebyla absorbována, byla exkretována stolicí v nezměněné podobě během 24 hodin. Stearylalkohol a stearová kyselina jsou přírodně se vyskytující se sloučeniny v různých potravinových produktech. Fumarová kyselina je normální sloučenina v lidských tkáních. Stearáty jsou revidovány WHO a denní příjem je až do 50 mg/kg tělesné hmotnosti. FDA povolila přímý přídavek stearylfumarátu sodného do potravin pro lidskou spotřebu jako formulační a stabilizační činitel. Přidává se do různých pekařských produktů, moukou zahuštěných výrobků a na výrobu cereálií v koncentraci až do 0,2 – 1,0%.

### 2.1.2.3 Vliv přítomnosti mazadel na vlastnosti přímo lisovaných tablet<sup>30,31,32</sup>

Přítomnost mazadel v tabletovině významně ovlivňuje vlastnosti vylisovaných tablet. Mazadla jsou používána pro snížení třecí síly během tabletování. Jejich účinnost je charakterizována koeficientem tření, který se vypočítá jako podíl frikční síly a normálového zatížení. Normálové zatížení daného materiálu je součin reálné plochy povrchového kontaktu a materiálového parametru, který souvisí s pevností tělesa. Frikční síla je součinem smykového napětí a kontaktní plochy. Čím je koeficient tření menší, tím je účinnost mazadla vyšší.

Pro výběr mazadel je důležitá i velikost jejich částic. Platí, že čím jsou částice mazadla menší, tím je jejich účinek větší. Z toho důvodu je řada mazadel mikronizována, jako např. polyethylenglykoly.

Specifický povrch je další důležitý parametr sledovaný při výběru mazadla pokud jde o jeho lubrikační schopnosti. Dochází ke značnému snížení ejekční síly a pevnosti tablet při použití druhů mazadel s velkým specifickým povrchem. Tato mazadla mohou být také více citlivá ke změnám v čase mísení směsi než mazadla s malým specifickým povrchem.

Většina používaných mazadel je hydrofóbního charakteru, což má za následek zpomalení penetrace vody nebo jiných hydrofilních tekutin do tablet. Tento efekt se projeví v prodloužení času rozpadu a v pomalejším uvolňování léčiva z tablet. Tento nedostatek lze snížit přidáním rozvolňovadla, eventuelně volbou vhodné koncentrace mazadla a kluzné látky. Ideální je použít tyto látky v co nejnižších koncentracích, kdy je vliv na rozpad tablet velmi malý, případně je dobré použít jemnozrnný granulát. Chybou při navrhování tabletových formulací je přidání rozvolňovadla a mazadla dohromady v jednom mísícím kroku. To způsobí, že částice rozvolňovadla jsou obaleny vrstvou mazadla, čímž dochází ke snížení rozvolňovací porozity a následnému snížení účinnosti daného rozvolňovadla. Spíše než přidat rozvolňovadlo a mazadlo současně, je lepší postup přidat tyto látky postupně, rozvolňovadlo jako první.

Jiným důvodem, aby byla mazadla přidávána jen v nízkých koncentracích, je jejich vliv na mechanickou pevnost tablet, neboť ovlivňují mezičásticové vazby. Negativní vliv stearanu hořečnatého na pevnost tablet je všeobecně znám. Tato redukce pevnosti je výsledkem redukce interpartikulárních vazeb. Bylo také dokázáno, že interakce mezi částicemi ovlivňují relaxační vlastnosti tablet. Relaxace se zvyšuje s klesající vazebností. Stearan hořečnatý

ovlivňuje interpartikulární vazby, má tak účinek na relaxaci tablet bezprostředně po lisování a tudíž je komponentou měnící relaxační vlastnosti tablet.

Zuurman, Maarschalk a Bolhuis<sup>32</sup> provedli studii vlivu stearanu hořečnatého na vazebnou a porozitní expanzi tablet z mikrokrystalické celulózy a agregovaného  $\gamma$ -sorbitolu.

Mikrokrystalická celulóza (MCC) je příkladem materiálu s vysokou lubrikační citlivostí, což je způsobeno její schopností plasticky se deformovat během lisování. Z výsledků je zřejmé, že přítomnost mazadla způsobuje výrazné snížení pevnosti tablet. Dále ze studie vyplývá, že porozita je stejná jak pro tablety z MCC bez přídavku mazadla, tak i pro tablety s přídavkem 0,5% stearanu hořečnatého. Nicméně po relaxaci tablety se stearem vykazují vyšší porozitu vůči tabletám z čisté MCC. To je způsobeno vyšší porozitní expanzí po lisování práškovité směsi. Lubrikace tablet tedy způsobuje větší relaxaci. Tento rozdíl může být připisován redukci interpartikulárních vazeb mazadlem, protože silné interpartikulární vazby kladou odpor relaxaci tablet.

Ve srovnání s mikrokrystalickou celulózou má agregovaný  $\gamma$ -sorbitol nízkou lubrikační citlivost. Mazadlo má mnohem menší efekt na pevnost tablet. Jedná se o substanci konsolidovanou převážně fragmentací. Právě jako u mikrokrystalické celulózy byla porozita přibližně stejná jak pro tablety ze sorbitolu bez přídavku mazadla tak pro tablety s 0,5% stearanu hořečnatého. Na rozdíl od tablet z mikrokrystalické celulózy, byla relaxace stejná pro tablety bez přídavku i s přídavkem mazadla. Tento malý efekt přidaného stearanu hořečnatého je dán strukturou částic  $\gamma$ -sorbitolu. Částice sprayově sušeného  $\gamma$ -sorbitolu jsou tvořeny agregáty velmi malých primárních částic. Během lisování je lubrikační film zničen fragmentací sorbitolových agregátů a jsou formovány nové plochy. Z tohoto důvodu stearan hořečnatý jen stěží může ovlivňovat interpartikulární vazby a tudíž má jen malý nebo žádný vliv na relaxaci tablet. Při použití koncentrace vyšší než 0,5% je výrazně snížena pevnost vylisovaných tablet. Bylo zjištěno, že optimální koncentrace se nachází v rozmezí 0,25-0,5%.<sup>34</sup>

Z hlediska pevnosti a účinku na ejekční sílu je vhodnější přidat mazadlo ke granulátu mísením než ho s ním přímo granulovat. Na výsledné vlastnosti tablet má vliv nejen typ použitého mazadla a jeho koncentrace, ale i doba mísení, typ mísícího zařízení, rychlost otáček a způsob přidání mazadla. Bylo dokázáno, že se zvyšující se dobou mísení klesá pevnost tablet. Prodlouženým mísením přechází více mazadla z volné frakce na povrchový film nosičové látky a dochází k dalšímu snížení pevnosti. Hydrofóbní mazadla s rostoucí dobou mísení většinou snižují pevnost tablet, prodlužují dobu rozpadu a snižují stupeň

disoluce. Naopak látky hydrofilního typu mají na rozpad a disoluci malý nebo téměř žádný vliv a samy o sobě penetraci vody do tablet zlepšují. Obecně je snahou udržet koncentraci mazadla a dobu mísení na absolutním minimu.<sup>27</sup>

### **Důležité faktory pro ovlivnění pevnosti tablet přidavkem mazadla:**

#### **1) původ a vlastnosti mazadla**

Srovnání mazadel – kyselina stearová, kovová mýdla kyseliny stearové, polytetrafluorethylen (PTFE).

Bylo zjištěno, že stearan hořečnatý, vápenatý a hlinitý mají na pokles pevnosti tablet mnohem větší vliv než stearan sodný či kyselina stearová. Důvodem je větší specifický povrch a tedy menší velikost částic mazadel, která pak více zasahuje do pevnosti. Polytetrafluorethylen se na rozdíl od stearanu hořečnatého, který vytváří monomolekulární vrstvu kolem částic substrátu, koncentruje v intersticiálním prostoru částic substrátu, čímž je jeho působení na mezičásticové síly (a tím i na pevnost) mnohem nižší.<sup>35</sup>

#### **2) původ a vlastnosti nosičové látky**

Citlivost nosičové látky vůči mazadlu se vyjadřuje a kvantifikuje pomocí tzv. hodnoty LSR (*lubricant sensitivity ratio*), která se získává z následujícího poměru:

$$LSR = \frac{CSu - CSI}{CSu}$$
, kde CSu je pevnost tablet bez mazadla a CSI je pevnost tablet s mazadlem.

Čím více se hodnota LSR blíží hodnotě 1, tím vyšší je citlivost suchého pojiva na přidavek mazadla a tím nižší je pevnost tablet.

Citlivost k mazadlům může podle některých autorů ovlivňovat také sypná hustota. Nízká sypná hustota látky ukazuje na její špatnou sypnost, což může být příčinou pomalé tvorby filmu mazadla během mísení.<sup>36</sup>

Důležitý faktor, který se rovněž odráží ve výsledných vlastnostech tablet, je obsah vlhkosti v daném plnivu.

### 3) přítomnost dalších pomocných látek ve směsi

Další složka ve směsi může taktéž ovlivnit vznik filmu během mísení. Přídavek koloidního oxidu křemičitého (Aerosil 200) zvyšuje pevnost tablet obsahujících stearan, ale neovlivňuje prodlouženou dobu rozpadu. Obdobné účinky vykazuje i mastek.<sup>37</sup>

### 4) doba a intenzita mísícího procesu

Obecně je známo, že se zvyšující se dobou mísení pevnost tablet klesá. Časných fázích mísení prudce, později je pokles pozvolnější. Tento efekt poklesu pevnosti tablet souvisí s poklesem koeficientu tření  $\mu$ , a tedy se zvětšením mazacího účinku mazadla. Delší doba mísení prodlužuje dobu rozpadu a disoluci. S růstem intenzity mísení (s vyšší rychlostí otáček mísícího zařízení) dochází k prohlubování všech uvedených parametrů.<sup>38</sup>

### 5) typ, velikost a obsah mísícího zařízení

Použitím většího objemu mísícího zařízení a snížením velikosti dávky se zlepší promísení složek směsi a více se sníží pevnost tablet. Pro stejnou náplň byla zjištěna lineární závislost mezi limitní pevností tablet a logaritmem objemu mísiče.<sup>39</sup>

### 2.1.3 Přímo lisovatelná léčiva <sup>40</sup>

Jen malá část léčiv je zpracovatelná přímým lisováním bez předchozí úpravy. V některých případech lze tyto látky lisovat pouze ve specifických krystalických formách nebo jako hydratované. U preparátů s nízkou dávkou aktivní substance je možné eliminovat jejich špatnou sypnost a lisovatelnost přidávkem vhodné pomocné látky. Jen několik účinných látek lze přímo lisovat do preparátů s jejich vysokým obsahem bez předchozí úpravy pouze po přidávku vhodné kluzné látky. Příkladem může být kyselina acetylsalicylová nebo chlorid sodný. Aby bylo dosaženo vhodných tokových vlastností, je nutné dodržet vhodné rozmezí velikosti částic. Nicméně většina vysoko dávkovaných léčiv nemůže být přímo lisována, a tak je nejčastější metodou výroby tablet vlhká granulace.

V případech, kdy je vlhkost a teplo problematické pro stabilitu léčiv (např. Ac. ascorbicum) nebo pokud výroba tablet vlhkou granulací vede ke vzniku křehkých tablet (např. paracetamol), mohou být vyvinuty speciální přímo lisovatelné formy aktivních látek. Lisovatelnost a pevnost farmaceutických materiálů lze modifikovat produkcí krystalických forem a tvarů částic. Kontrolovaná krystalizace nebo alternativní krystalizační metody mohou zlepšit lisovatelnost a tokové vlastnosti aktivních látek. Například roztok naproxenu a acetonu byl přidán do vody a krystaly aglomerovaly buď s hexanolem, oktánolem nebo toluenem jako nemísicím se rozpouštědlem. Vzniklé aglomeráty měly sférický plochý tvar a výhodnější tokové vlastnosti a lisovatelnost. Tyto produkty ovšem nejsou zatím komerčně využívány.

#### 2.1.3.1 Kyselina askorbová <sup>40</sup>

Kyselina askorbová se vlivem vlhkosti rozkládá oxidačními pochody na biologicky aktivní látky. Tento děj je provázen obvykle hnědnutím. Z tohoto důvodu se jeví přímé lisování jako výhodná metoda zpracování.

Na rozdíl od práškové kyseliny askorbové, která postrádá výhodné tokové a mazací vlastnosti, formulace obsahující 60% kyseliny askorbové, 37% mikrokrystalické celulózy, 2% Sterotexu nebo kyseliny stearové a 0,5% oxidu křemičitého vykazuje uspokojivé výsledky při lisování. Ačkoliv středně velké krystaly byly nejlepší variantou z pohledu lisování, reflexe velkých krystalů na plochách tablet způsobovala nepříjemný dojem mramorování. Obalované

formy kyseliny askorbové připravené granulací práškové kyseliny askorbové a ethylcelulózy v nevodném roztoku byly volně sypné a měly zlepšenou stabilitu. Bylo zjištěno, že obalené formy kyseliny askorbové potřebují větší množství kluzných látek než krystalická forma. Použití alkalických stearanů, které mohly urychlovat hnědnutí tablet, se bylo možno vyhnout jen za použití 35-40% Sterotexu nebo stearové kyseliny ve formulaci. Bylo dokázáno, že suché smísení s práškovou methylcelulózou zvyšuje pevnost tablet lisovaných z mikrokrystalické celulózy. Pevnost tablet byla přímo závislá na velikosti povrchu získaného pojivem.

Kyselina askorbová je velmi křehký materiál, který se do značné míry rozpadá během lisování ačkoliv její fragmentace je nižší než například paracetamolu nebo dikalciumfosfátu. Vazby mezi částicemi jsou slabé. Přítomnost pojiva v obalených materiálech umožňuje silnější vazby mezi jednotlivými částicemi v tabletách, které jsou dostatečně silné, aby mohlo dojít k relaxaci a elastické obnově, která může nastat, aniž by došlo k rozpadu. Z důvodu přirozené křehkosti nelze dosáhnout dobré lisovatelnosti kyseliny askorbové jejím obalováním konvenční vlhkou cestou. Efekt se ztrácí, když se obalené aglomerované krystaly lámou a dochází tak ke vzniku nových povrchů, které jsou vystavovány lomu během lisování. Granulace obsahující vysoký podíl kyseliny askorbové s dobrou lisovatelností a dobrými tokovými vlastnostmi lze připravit fluidní granulací z askorbové kyseliny o velikosti 100  $\mu\text{m}$  a menších s vodným roztokem hydroxypropylcelulózy, hydroxypropylmethylcelulózy nebo škrobu jako pojiva. Efektivní pokrytí škrobovým roztokem pomocí fluidní granulace limituje koncentraci pojiva a zlepšuje lisovatelnost a stabilitu v porovnání s konvenční granulací.

Obalovaná kyselina askorbová je vyráběna firmou Hofmann-La Roche pod jménem C-90, C-95 a Ascorbic Acid 98% DC. Mikronizovaná kyselina askorbová granulovaná se škrobovým gelem a laktózou je C-90. Produkt se jeví jako extrudovaný a pak mletý. Jiný produkt, C-95 obsahuje 5% pomocných látek hlavně methylcelulózu. Obalovaná askorbová kyselina vyráběná firmou Takeda je vyráběna obalováním askorbové kyseliny 1,2% ethylcelulózou. Tento produkt je zamýšlen pro ulehčení tabletování, ale není speciálně určen pro přímé lisování. Askorbová kyselina pro přímé lisování od firmy Takeda se vyrábí pod názvem C-97 a C-97SF. Tyto produkty jsou vyráběny fluidní granulací. C-97 obsahuje 97% askorbové kyseliny a 3% škrobu, zatímco C-97SF obsahuje 97% kyseliny askorbové a 3% hydroxypropylcelulózy.



Je-li přímo lisovatelná kyselina askorbová lisována bez suchého pojiva, pak vykazují tablety víčkování a laminování a mají tendenci k štípání a vylamování. Technické informace od dodavatele tvrdí, že v kombinaci s 5% mikrokrystalickou celulórou nebo škrobovými zrnky a 1,5% stearanu hořečnatého vytváří askorbová kyselina pro přímé lisování (C-97 nebo C-97SF) excelentní tablety. V tomto případě je podíl vlhkosti tak nízký, že není prakticky rozdíl v použití stearanu hořečnatého a kyseliny stearové a vliv stearanu hořečnatého na barevnou stabilitu je potlačen. Přídavek většího množství škrobových zrn ovlivňuje barevnou stabilitu v případě, že se použije stearan hořečnatý jako kluzná látka. Naproti tomu v porovnání C-97 nebo C-97SF od Takedy a C-90 od Roche tablety obsahující 5% Avicelu PH 101, 5% škrobu 1500 nebo 5% Emdexu vykazují víčkování, laminování, štípání a vylamování. Při použití těchto pomocných látek v koncentracích do 10% je dosaženo dobrého efektu bez jakéhokoliv nežádoucího efektu.

Kromě kyseliny askorbové existuje ještě přímo lisovatelný askorbát sodný v různých formách: granulovaný askorbát sodný (Roche) a askorbát sodný pro přímé lisování SA-99 (Takeda). SA-99 obsahuje 99% askorbátu sodného USP a 1% škrobu. Během konvenční granulace se askorbát sodný značně zbarvuje vlivem vlhkosti a aditiv. SE-99 se produkuje ve fluidních sušárnách a automatickou kontrolou vlhkosti a s pečlivě vybranými pomocnými látkami, což minimalizuje změnu zbarvení askorbátu sodného během procesu granulace. Protože lisovatelnost askorbátu sodného se snižuje s rostoucí velikostí částic, je velikost částic výchozího materiálu malá. Kombinace askorbové kyseliny a askorbátu sodného redukuje kyselou chuť tablet vitamínu C.

V roce 1992 vyvinula firma Takeda askorbát vápenatý pro přímé lisování C-CAL-97. Skládá se z přibližně 97% askorbátu vápenatého a je vyráběn s hydroxypropylmethylcelulórou a kyselinou vinnou jako pomocnými látkami.

### 3 Cíl práce

Cílem práce bylo zhodnotit pevnost a dobu rozpadu výlisků ze StarLacu v závislosti na lisovací síle, přidavku dvou mazadel ve dvou koncentracích a přidavku modelové účinné látky kyseliny askorbové. Dalším cílem bylo porovnat některé výsledky s výsledky předchozí diplomové práce, která se zabývala obdobným hodnocením fyzikálních směsí  $\alpha$ -laktózy monohydrátu a přímo lisovatelného kukuřičného škrobu, i když v jiných poměrech než jsou tyto látky ve StarLacu.

## 4 Experimentální část

### 4.1 Použité suroviny

**StarLac**<sup>®</sup> - obsahuje 85%  $\alpha$ -laktózy monohydrátu a 15% kukuřičného škrobu  
(Meggle GmbH, Wasserburg, SRN), č. šarže: 0126

distribuce velikosti částic:

15% < 32  $\mu\text{m}$

35-65% < 160  $\mu\text{m}$

80% < 250  $\mu\text{m}$

obsah vody: 1,1%

**Acidum ascorbicum** - kyselina askorbová

(dodavatel firma Kulich, Hradec Králové), č. šarže: 03102416

Vyhovuje požadavkům ČL 2002

**Stearan hořčnatý**

(Acros organics, New Jersey, USA), č. šarže: A 011241701

distribuce velikosti částic:

10% < 2.74  $\mu\text{m}$

50% < 10.77  $\mu\text{m}$

90% < 34.90  $\mu\text{m}$

specifický povrch: 1,6083  $\text{m}^2/\text{g}$

**Pruv**<sup>®</sup> - Stearyl fumarát sodný

(J.Rettenmaier & Söhne GmbH+Co, Rosenberg, SRN), č. šarže: 31000303

obsah vody: 2,9%

## 4.2 Použité přístroje a zařízení

### *Analytické váhy Sartorius 1601 MP8*

Výrobce: Sartorius GmbH, Göttingen, NSR

Analytické váhy s váživostí do 110 g a citlivostí 0,1 mg

### *Digitální váhy EK – 120 G*

Výrobce: Helago s.r.o., ČR

Digitální váhy s váživostí do 120 g a citlivostí 0,01 g

### *Mísicí krychle KB 15S*

Výrobce: Fy Erweka, SRN

Krychle je vyrobena z nerezové oceli, je umístěna na pohonné jednotce Erweka AR 401, objem krychle je 3,5 l, rychlost otáček je nastavitelná.

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

Výrobce: K. Schleuniger and Co, Solothurn, Švýcarsko

Motorem poháněný přístroj, určený pro měření rozměrů tablet a síly potřebné k destrukci radiálně situované tablety s konstantní rychlostí zatěžování.

### *Přístroj na stanovení doby rozpadu tablet*

Výrobce: Farmaceutická fakulta UK Bratislava

Zařízení na stanovení doby rozpadu tablet dle požadavků lékopisu ČL 2002.

### *Materiálový testovací stroj T1-FRO 50 TH.A1 K Zwick/Roell*

Výrobce: Zwick GmbH and Co

Zařízení vyvíjející sílu v tlaku i tahu do 50 kN při kontinuálně měřitelné rychlosti zatěžování. Pro lisování tablet na tomto přístroji bylo použito zvláštního přípravku složeného z matrice (s dvojitým pláštěm a zajišťovací součástí), horního a dolního lisovacího trnu.

### 4.3 Postup práce

Experimentální část sestává z těchto částí:

A. Studium pevnosti a doby rozpadu výlisků ze směsného suchého pojiva StarLac v závislosti na lisovací síle, přídavku stearanu hořečnatého jako mazadla a kyseliny askorbové jako modelové účinné látky.

B. Studium pevnosti a doby rozpadu výlisků ze směsného suchého pojiva StarLac v závislosti na lisovací síle, přídavku stearylfulmarátu sodného (Pruv) jako mazadla a kyseliny askorbové jako modelové účinné látky.

#### 4.3.1 Příprava tabletovin

Ad.A.

Ze směsného suchého pojiva StarLac byly připraveny tabletovací směsi s koncentrací stearanu hořečnatého 0%, 0,4% a 0,8% jako mazadla a s koncentrací kyseliny askorbové 0% a 50% jako modelové účinné látky. Vzniklo tak 6 směsí.

Směs suchého pojiva se stearem bez účinné látky byla připravena mísením po dobu 5 minut v mísící krychli z nerez oceli (r.o. 17/min). Směs StarLacu s kyselinou askorbovou byla mísená po dobu 7 min v mísící krychli a směsi, které měly navíc přídavek stearanu s ním byly míseny dalších 5 minut. Celkové množství každé směsi bylo 30g.

Ad.B.

Ze směsného suchého pojiva StarLac byly připraveny tabletovací směsi s koncentrací stearylfulmarátu sodného 0%, 0,4% a 0,8% jako mazadla a s koncentrací kyseliny askorbové 0% a 50% jako modelové účinné látky. Vzniklo tak 6 směsí.

Směs suchého pojiva s Pruvem bez účinné látky byla připravena mísením po dobu 5 minut v mísící krychli z nerez oceli (r.o. 17/min). Směsi s kyselinou askorbovou byly míseny po dobu 7 min v mísící krychli a směs, která měla navíc přídavek Pruvu s ním byla mísená dalších 5 minut. Celkové množství každé směsi bylo 30g.

### 4.3.2 Příprava tablet

Ad. A.B.

Na materiálovém testovacím stroji byly z jednotlivých tabletovacích směsí vylisovány tablety válcovitého tvaru bez fazet o průměru 13 mm. Rychlost posunu horního trnu byla 40 mm/min. Používané lisovací síly byly 15, 16 a 17 kN, pouze u směsí s kyselinou askorbovou byla použita jedna lisovací síla -16kN. Hmotnost jednotlivých tablet byla  $0,5000g \pm 0,0010g$ . Z každé směsi bylo vylisováno 16 tablet.

#### Postup při lisování:

Do matrice byl zasunut dolní lisovací trn, který byl fixován jisticím čepem. Následně byla do matrice kvantitativně přenesena tabletovina, mírně sklepana a volně zasunut horní lisovací trn. Takto naplněná matrice byla vložena mezi čelisti lisu. Lis byl spuštěn a v okamžiku dosažení požadované lisovací síly automaticky vypnut a zapnut zpětný chod, kdy se oddálily čelisti od sebe a lisovací přípravek byl vyjmut. Po vyjmutí zajišťovacího čepu a vyjmutí dolního lisovacího trnu byla tableta vytlačena tlakem na horní lisovací trn.

### 4.3.3 Měření destrukční síly a výpočet pevnosti tablet v tahu

Destrukční síla byla měřena nejdříve za 24 hodin po vylisování vždy u 10 tablet. Zároveň s měřením destrukční síly byla měřena i výška tablet na Schleunigerově přístroji. Měření destrukční síly a výšky tablet bylo provedeno tak, že se tableta umístila mezi čelisti přístroje nejprve axiálně, kdy přístroj změřil výšku tablet s přesností na 0,01mm a následně byla tableta vložena radiálně. V okamžiku lomu tablety přístroj automaticky změřil destrukční sílu v N. Pevnost tablet byla vypočítána dle vzorce <sup>4</sup> (1):

$$P = 2F/(\pi \cdot d \cdot h), \text{ kde} \quad (1)$$

P je pevnost tablety v tahu [MPa]

F je destrukční síla [N]

d je průměr tablety [mm]

h je výška tablety [mm]

#### **Postup při hodnocení**

Hodnotila se pevnost tablet ze směsného suchého pojiva StarLac v závislosti na přídavku stearanu hořečnatého nebo stearylfumarátu sodného jako mazadla a kyseliny

askorbové jako modelové účinné látky. Pro jednotlivé směsi byly vyneseny závislosti pevnosti tablet na lisovací síle.

Hodnota, která kvantifikuje citlivost nosičové látky na přídavek mazadla je hodnota LSR („lubricant sensitivity ratio“) a byla počítána z průměrných pevností tablet podle vzorce (2):

$$\text{LSR} = (\text{CSu} - \text{CSI})/\text{CSu} \quad (2)$$

,kde CSu je pevnost tablet bez přídavku mazadla a CSI je pevnost tablet s přídavkem mazadla.

Čím je hodnota LSR bližší hodnotě 1, tím více je suché pojivo citlivé na přídavek mazadla z hlediska snížení pojivové kapacity.<sup>36</sup> Pro jednotlivé směsi byly vyneseny závislosti hodnot LSR na lisovací síle.

#### 4.3.4 Měření doby rozpadu tablet

Doba rozpadu byla měřena nejdříve za 24 hodin po vylisování vždy u 6 tablet. Měření bylo prováděno na přístroji pro stanovení doby rozpadu dle metody ČL 2002.<sup>41</sup> Hodnocení probíhalo v prostředí čištěné vody vytemperované na 37°C ±1°C. Tableta byla považována za rozpadlou v okamžiku, kdy na síťce košíčku nezůstal žádný zbytek.

##### **Postup při hodnocení**

Hodnotila se doba rozpadu tablet ze směsného suchého pojiva Starlac v závislosti na lisovací síle, přídavku stearanu hořečnatého nebo stearyl fumarátu sodného jako mazadla a kyseliny askorbové jako modelové účinné látky. Pro jednotlivé směsi byly vyneseny závislosti dob rozpadu na lisovací síle.

Výpočty a grafické hodnocení výsledků obou měření bylo provedeno pomocí počítačových programů *Adstat* a *Excel*.

## 5 Tabulky a grafy

### Vysvětlivky k tabulkám a grafům

d.....	průměr tablet
h.....	výška tablet
F.....	destrukční síla
P.....	pevnost tablet v tahu
$P_x$ .....	průměrná hodnota pevnosti tablet
IS .....	interval spolehlivosti pro průměr pevnosti (spolehlivost 95%)
s .....	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr pevnosti
$s'$ .....	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot (pro LSR)
LSR.....	hodnota „lubricant sensitivity ratio“ citlivost pojiva na přídavek mazadla
St, stearan .....	stearan hořečnatý
AC.ASCOR.,AA .....	Acidum ascorbicum, kyselina askorbová
Pharm. DCL 15, P15 .....	Pharmatosa DCL 15
S 1500.....	Starch 1500
LS .....	lisovací síla
DR .....	doba rozpadu
Stat.....	statistické údaje
Pruv .....	stearyl fumarát sodný
S.....	StarLac



## PEVNOST TABLET V TAHU

Tab. č. 1

<b>PEVNOST TABLET V TAHU - STARLAC</b>			
0% stearanu hořečnatého, lisovací síla 15kN			
<b>d</b> /mm/	<b>h</b> /mm/	<b>F</b> /N/	<b>P</b> /MPa/
13,1	3,04	59	0,9432
13,1	3,03	67	1,0746
13,1	3,03	68	1,0906
13,1	3,09	59	0,9279
13,1	3,05	65	1,0357
13,1	3,00	57	0,9233
13,1	3,03	67	1,0746
13,1	3,01	62	1,001
13,1	3,06	69	1,0958
13,1	3,09	56	0,8807

Tab. č. 2

<b>PEVNOST TABLET V TAHU - STARLAC</b>			
0% stearanu hořečnatého, lisovací síla 16kN			
<b>d</b> /mm/	<b>h</b> /mm/	<b>F</b> /N/	<b>P</b> /MPa/
13,1	3,15	90	1,3885
13,1	3,12	84	1,3084
13,1	3,10	82	1,2855
13,1	3,08	81	1,2780
13,1	3,09	82	1,2896
13,1	3,13	85	1,3197
13,1	3,10	73	1,1444
13,1	3,05	91	1,4499
13,1	3,18	93	1,4212
13,1	3,14	59	0,9131

Tab. č. 3

<b>PEVNOST TABLET V TAHU - STARLAC</b>			
0% stearanu hořečnatého, lisovací síla 17kN			
<b>d</b> /mm/	<b>h</b> /mm/	<b>F</b> /N/	<b>P</b> /MPa/
13,1	3,10	86	1,3482
13,1	3,11	91	1,4220
13,1	3,10	86	1,3482
13,1	3,13	96	1,4905
13,1	3,10	97	1,5206
13,1	3,07	96	1,5196
13,1	3,07	93	1,4722
13,1	3,10	90	1,4109
13,1	3,09	93	1,4626
13,1	3,10	87	1,3638

Tab. č. 4

<b>PEVNOST TABLET V TAHU - STARLAC</b>			
0,4% stearanu hořečnatého, lisovací síla 15kN			
<b>d</b> /mm/	<b>h</b> /mm/	<b>F</b> /N/	<b>P</b> /MPa/
13,1	3,12	62	0,9657
13,1	3,05	66	1,0516
13,1	3,15	75	1,1571
13,1	3,09	65	1,0223
13,1	3,07	71	1,1239
13,1	3,11	63	0,9844
13,1	3,12	64	0,9969
13,1	3,01	60	0,9687
13,1	3,09	56	0,8807
13,1	3,07	66	1,0448

Tab.č. 5

<b>PEVNOST TABLET V TAHU - STARLAC</b>			
0,4% stearanu hořečnatého, lisovací síla 16kN			
<b>d</b> <i>/mm/</i>	<b>h</b> <i>/mm/</i>	<b>F</b> <i>/N/</i>	<b>P</b> <i>/MPa/</i>
13,1	3,11	72	1,1251
13,1	3,13	81	1,2576
13,1	3,09	79	1,2424
13,1	3,04	77	1,2309
13,1	3,07	74	1,1714
13,1	3,14	80	1,2381
13,1	3,03	71	1,1387
13,1	3,08	65	1,0256
13,1	3,03	73	1,1708
13,1	3,03	67	1,0746

Tab. č. 6

<b>PEVNOST TABLET V TAHU - STARLAC</b>			
0,4% stearanu hořečnatého, lisovací síla 17kN			
<b>d</b> <i>/mm/</i>	<b>h</b> <i>/mm/</i>	<b>F</b> <i>/N/</i>	<b>P</b> <i>/MPa/</i>
13,1	3,03	69	1,1067
13,1	2,97	71	1,1617
13,1	2,95	75	1,2355
13,1	2,98	75	1,2231
13,1	3,00	73	1,1825
13,1	2,98	76	1,2394
13,1	3,00	70	1,1339
13,1	3,00	83	1,3445
13,1	3,02	79	1,2712
13,1	3,02	87	1,4000

Tab. č. 7

<b>PEVNOST TABLET V TAHU - STARLAC</b>			
0,8% stearanu hořečnatého, lisovací síla 15kN			
<b>d</b> <i>/mm/</i>	<b>h</b> <i>/mm/</i>	<b>F</b> <i>/N/</i>	<b>P</b> <i>/MPa/</i>
13,1	3,12	64	0,9969
13,1	3,12	71	1,1059
13,1	3,15	82	1,2651
13,1	3,18	73	1,1156
13,1	3,07	83	1,3139
13,1	3,07	64	1,0131
13,1	3,13	73	1,1334
13,1	3,15	64	0,9874
13,1	3,08	66	1,0414
13,1	3,13	62	0,9626

Tab. č. 8

<b>PEVNOST TABLET V TAHU - STARLAC</b>			
0,8% stearanu hořečnatého, lisovací síla 16 kN			
<b>d</b> <i>/mm/</i>	<b>h</b> <i>/mm/</i>	<b>F</b> <i>/N/</i>	<b>P</b> <i>/MPa/</i>
13,1	3,10	77	1,2071
13,1	3,14	92	1,4239
13,1	3,09	80	1,2582
13,1	3,12	90	1,4018
13,1	3,11	85	1,3282
13,1	3,12	78	1,2149
13,1	3,09	84	1,3211
13,1	3,09	92	1,4469
13,1	3,03	61	0,9784
13,1	3,08	68	1,0729

Tab. č. 9

<b>PEVNOST TABLET V TAHU - STARLAC</b>			
0,8% stearanu hořečnatého, lisovací síla 17kN			
<b>d</b> /mm/	<b>h</b> /mm/	<b>F</b> /N/	<b>P</b> /MPa/
13,1	3,02	71	1,1425
13,1	3,03	75	1,2029
13,1	3,06	81	1,2864
13,1	3,07	78	1,2347
13,1	3,09	74	1,1638
13,1	3,05	76	1,2109
13,1	3,13	96	1,4905
13,1	3,00	68	1,1015
13,1	3,03	80	1,2831
13,1	3,09	74	1,1638

Tab. č. 10

<b>PEVNOST TABLET V TAHU - STARLAC</b>			
0,4% Pruv, lisovací síla 15kN			
<b>d</b> /mm/	<b>h</b> /mm/	<b>F</b> /N/	<b>P</b> /MPa/
13,1	3,03	74	1,1869
13,1	3,16	76	1,1688
13,1	3,07	74	1,1714
13,1	3,08	70	1,1045
13,1	3,11	75	1,172
13,1	3,13	70	1,0868
13,1	3,12	71	1,1059
13,1	3,11	72	1,1251
13,1	3,06	72	1,1435
13,1	3,11	76	1,1876

Tab. č.11

<b>PEVNOST TABLET V TAHU - STARLAC</b>			
0,4% Pruv, lisovací síla 16kN			
<b>d</b> /mm/	<b>h</b> /mm/	<b>F</b> /N/	<b>P</b> /MPa/
13,1	3,03	77	1,2350
13,1	3,06	85	1,3499
13,1	3,03	84	1,3472
13,1	3,03	86	1,3793
13,1	3,03	80	1,2831
13,1	3,03	81	1,2991
13,1	3,06	90	1,4293
13,1	3,08	72	1,1360
13,1	3,05	83	1,3225
13,1	3,01	81	1,3078

Tab. č. 12

<b>PEVNOST TABLET V TAHU - STARLAC</b>			
0,4% Pruv, lisovací síla 17kN			
<b>d</b> /mm/	<b>h</b> /mm/	<b>F</b> /N/	<b>P</b> /MPa/
13,1	3,01	77	1,2432
13,1	3,03	67	1,0746
13,1	2,99	76	1,2352
13,1	3,02	76	1,2230
13,1	3,14	72	1,1143
13,1	3,05	74	1,1791
13,1	3,03	64	1,0265
13,1	2,95	74	1,2190
13,1	3,05	68	1,0835
13,1	3,02	77	1,2391

Tab. č. 13

<b>PEVNOST TABLET V TAHU - STARLAC</b>			
0,8% Pruv, lisovací síla 15kN			
<b>d</b> /mm/	<b>h</b> /mm/	<b>F</b> /N/	<b>P</b> /MPa/
13,1	3,09	80	1,2582
13,1	3,06	65	1,0323
13,1	3,11	63	0,9844
13,1	3,12	72	1,1215
13,1	3,11	69	1,0782
13,1	3,12	69	1,0747
13,1	3,09	75	1,1795
13,1	3,06	71	1,1276
13,1	3,09	77	1,2110
13,1	3,06	75	1,1911

Tab. č. 14

<b>PEVNOST TABLET V TAHU - STARLAC</b>			
0,8% Pruv, lisovací síla 16kN			
<b>d</b> /mm/	<b>h</b> /mm/	<b>F</b> /N/	<b>P</b> /MPa/
13,1	3,11	81	1,2657
13,1	3,09	64	1,0065
13,1	3,09	75	1,1795
13,1	3,03	76	1,2189
13,1	3,07	83	1,3139
13,1	3,12	74	1,1526
13,1	3,03	88	1,4114
13,1	3,08	84	1,3254
13,1	3,09	81	1,2739
13,1	3,06	72	1,1435

Tab. č. 15

<b>PEVNOST TABLET V TAHU - STARLAC</b>			
0,8% Pruv, lisovací síla 17kN			
<b>d</b> <i>/mm/</i>	<b>h</b> <i>/mm/</i>	<b>F</b> <i>/N/</i>	<b>P</b> <i>/MPa/</i>
13,1	3,04	69	1,1030
13,1	3,11	70	1,0938
13,1	3,04	75	1,1989
13,1	3,03	66	1,0585
13,1	3,01	79	1,2755
13,1	3,06	69	1,0958
13,1	3,02	75	1,2069
13,1	3,06	69	1,0958
13,1	3,05	71	1,1313
13,1	3,06	72	1,1435

Tab. č. 16

<b>PEVNOST TABLET V TAHU - směs STARLAC a AA v poměru 1:1</b>			
0% stearanu hořečnatého, lisovací síla 16kN			
<b>d</b> <i>/mm/</i>	<b>h</b> <i>/mm/</i>	<b>F</b> <i>/N/</i>	<b>P</b> <i>/MPa/</i>
13,1	2,81	31	0,5361
13,1	2,81	30	0,5188
13,1	2,79	29	0,5051
13,1	2,84	26	0,4449
13,1	2,81	31	0,5361
13,1	2,82	20	0,3447
13,1	2,76	26	0,4578
13,1	2,78	29	0,5069
13,1	2,84	21	0,3593
13,1	2,81	31	0,5361



Tab. č. 17

<b>PEVNOST TABLET V TAHU - směs STARLAC a AA v poměru 1:1</b>			
0,4% stearanu hořečnatého, lisovací síla 16kN			
<b>d</b> /mm/	<b>h</b> /mm/	<b>F</b> /N/	<b>P</b> /MPa/
13,1	2,85	16	0,2728
13,1	2,83	17	0,2919
13,1	2,74	14	0,2483
13,1	2,84	18	0,3080
13,1	2,81	16	0,2767
13,1	2,80	14	0,2430
13,1	2,75	16	0,2827
13,1	2,77	12	0,2105
13,1	2,82	14	0,2413
13,1	2,75	12	0,2121

Tab. č. 18

<b>PEVNOST TABLET V TAHU - směs STARLAC a AA v poměru 1:1</b>			
0,8% stearanu hořečnatého, lisovací síla 16kN			
<b>d</b> /mm/	<b>h</b> /mm/	<b>F</b> /N/	<b>P</b> /MPa/
13,1	2,83	20	0,3434
13,1	2,84	22	0,3765
13,1	2,84	19	0,3251
13,1	2,88	21	0,3544
13,1	2,84	18	0,3080
13,1	2,82	19	0,3274
13,1	2,82	20	0,3447
13,1	2,86	17	0,2889
13,1	2,82	17	0,2930
13,1	2,81	18	0,3113

Tab. č. 19

<b>PEVNOST TABLET V TAHU - směs STARLAC a AA v poměru 1:1</b>			
0,4% Pruv, lisovací síla 16kN			
<b>d</b> <i>/mm/</i>	<b>h</b> <i>/mm/</i>	<b>F</b> <i>/N/</i>	<b>P</b> <i>/MPa/</i>
13,1	2,82	14	0,2413
13,1	2,80	16	0,2777
13,1	2,80	18	0,3124
13,1	2,80	17	0,2951
13,1	2,79	21	0,3658
13,1	2,80	16	0,2777
13,1	2,79	15	0,2613
13,1	2,76	17	0,2993
13,1	2,75	17	0,3004
13,1	2,78	17	0,2972

Tab. č. 20

<b>PEVNOST TABLET V TAHU - směs STARLAC a AA v poměru 1:1</b>			
0,8% Pruv, lisovací síla 17kN			
<b>d</b> <i>/mm/</i>	<b>h</b> <i>/mm/</i>	<b>F</b> <i>/N/</i>	<b>P</b> <i>/MPa/</i>
13,1	2,81	17	0,2940
13,1	2,76	18	0,3169
13,1	2,82	17	0,2930
13,1	2,80	18	0,3124
13,1	2,77	17	0,2982
13,1	2,80	21	0,3645
13,1	2,79	16	0,2787
13,1	2,81	17	0,2940
13,1	2,81	16	0,2767
13,1	2,78	16	0,2797

## Statistické údaje pro pevnost tablet v tahu a hodnoty LSR

Tab.č. 21

STARLAC						
Koncentrace stearanu (%)	Lisovací síla [kN]	Px [MPa]	s	IS	LSR	s'
0	15	1,0047	0,0762	0,0512		
	16	1,2798	0,1550	0,1108		
	17	1,4359	0,0672	0,0480		
0,4	15	1,0196	0,0803	0,0574	0,0148	0,0341
	16	1,1675	0,0776	0,0555	0,0877	0,0479
	17	1,2299	0,0914	0,0654	0,1435	0,0324
0,8	15	1,0935	0,1189	0,0850	0,0884	0,0385
	16	1,2653	0,1524	0,1091	0,0113	0,0546
	17	1,2280	0,1095	0,0783	0,0218	0,0207

Tab.č. 22

STARLAC						
Koncentrace Pruv (%)	Lisovací síla [kN]	Px [MPa]	s	IS	LSR	s'
0	15	1,0047	0,0762	0,0512		
	16	1,2798	0,1550	0,1108		
	17	1,4359	0,0672	0,0480		
0,4	15	1,1453	0,0373	0,0267	0,1399	0,0229
	16	1,3089	0,0858	0,0656	0,0227	0,0425
	17	1,1638	0,0814	0,0582	0,0529	0,0304
0,8	15	1,1259	0,0854	0,0611	0,1206	0,0303
	16	1,2291	0,1147	0,0820	0,0396	0,0503
	17	1,1403	0,0670	0,0480	0,0194	0,0246

Tab.č. 23

STARLAC s AC.ASCOR. V POMĚRU 1:1					
Koncentrace stearanu (%)	Px [MPa]	s	IS	LSR	s'
0,0	0,4746	0,0719	0,0514		
0,4	0,2587	0,0330	0,0236	0,4549	0,1150
0,8	0,3273	0,0279	0,0200	0,3104	0,0797

Tab.č. 24

STARLAC s AC.ASCOR. V POMĚRU 1:1					
Koncentrace Pruv (%)	Px [MPa]	s	IS	LSR	s'
0,0	0,4746	0,0719	0,0514		
0,4	0,2928	0,0332	0,0237	0,3831	0,0917
0,8	0,3018	0,0261	0,0187	0,3662	0,0935

## Doba rozpadu tablet a její statistické údaje

Tab. č. 25

<b>STARLAC</b>								
0% stearanu hořečnatého								
LS	DR	Stat.	LS	DR	Stat.	LS	DR	Stat.
[kN]	[min]	údaje	[kN]	[min]	údaje	[kN]	[min]	údaje
15	0,73	∅	16	0,77	∅	17	0,80	∅
	0,87	0,88		0,77	0,79		0,80	0,85
	1,05	s		0,83	s		0,83	s
	0,75	0,17		0,78	0,03		0,85	0,05
	0,77	IS		0,75	IS		0,88	IS
	1,13	0,18		0,83	0,04		0,92	0,05

Tab. č. 26

<b>STARLAC</b>								
0,4% stearanu hořečnatého								
LS	DR	Stat.	LS	DR	Stat.	LS	DR	Stat.
[kN]	[min]	údaje	[kN]	[min]	údaje	[kN]	[min]	údaje
15	0,90	∅	16	0,81	∅	17	1,12	∅
	0,92	0,91		0,81	1,06		1,15	1,29
	0,92	s		0,88	s		1,88	s
	0,88	0,02		1,10	0,29		0,87	0,34
	0,93	IS		1,22	IS		1,27	IS
	0,93	0,02		1,55	0,31		1,43	0,36

Tab. č. 27

<b>STARLAC</b>								
0,8% stearanu hořečnatého								
LS	DR	Stat.	LS	DR	Stat.	LS	DR	Stat.
[kN]	[min]	údaje	[kN]	[min]	údaje	[kN]	[min]	údaje
15	0,80	∅	16	0,93	∅	17	1,47	∅
	1,07	1,48		1,53	1,58		1,53	1,73
	2,00	s		2,20	s		2,10	s
	1,00	0,58		0,87	0,58		1,37	0,49
	1,85	IS		1,82	IS		1,37	IS
	2,13	0,61		2,15	0,61		2,55	0,51

Tab. č. 28

<b>STARLAC</b>								
0,4% Pruv								
LS	DR	Stat.	LS	DR	Stat.	LS	DR	Stat.
[kN]	[min]	údaje	[kN]	[min]	údaje	[kN]	[min]	údaje
15	0,83	Ø	16	1,01	Ø	17	0,91	Ø
	0,98	0,92		1,02	1,08		0,92	0,95
	0,98	s		1,02	s		1,08	s
	0,88	0,06		1,13	0,07		0,90	0,07
	0,92	IS		1,15	IS		0,97	IS
	0,92	0,08		1,15	0,06		0,95	0,09

Tab. č. 29

<b>STARLAC</b>								
0,8% Pruv								
LS	DR	Stat.	LS	DR	Stat.	LS	DR	Stat.
[kN]	[min]	údaje	[kN]	[min]	údaje	[kN]	[min]	údaje
15	1,03	Ø	16	1,12	Ø	17	1,02	Ø
	1,05	1,07		1,12	1,14		1,08	1,10
	1,03	s		1,13	s		1,17	s
	1,08	0,03		1,15	0,02		1,08	0,06
	1,10	IS		1,15	IS		1,08	IS
	1,10	0,05		1,17	0,04		1,17	0,09

Tab. č. 30

<b>směs STARLAC a AA v poměru 1:1</b>		
0% stearanu hořečnatého		
<b>LS</b>	<b>DR</b>	<b>Stat.</b>
<b>[kN]</b>	<b>[min]</b>	<b>údaje</b>
16	0,28	∅
	0,37	0,34
	0,37	s
	0,30	0,06
	0,30	IS
	0,43	0,06

Tab. č. 31

<b>směs STARLAC a AA v poměru 1:1</b>		
0,4% stearanu hořečnatého		
<b>LS</b>	<b>DR</b>	<b>Stat.</b>
<b>[kN]</b>	<b>[min]</b>	<b>údaje</b>
16	0,33	∅
	0,50	0,47
	0,78	s
	0,27	0,20
	0,32	IS
	0,63	0,21

Tab. č. 32

<b>směs STARLAC a AA v poměru 1:1</b>		
0,8% stearanu hořečnatého		
<b>LS</b>	<b>DR</b>	<b>Stat.</b>
<b>[kN]</b>	<b>[min]</b>	<b>údaje</b>
16	0,35	∅
	0,48	0,65
	1,05	s
	0,33	0,42
	0,40	IS
	1,30	0,44

Tab. č. 33

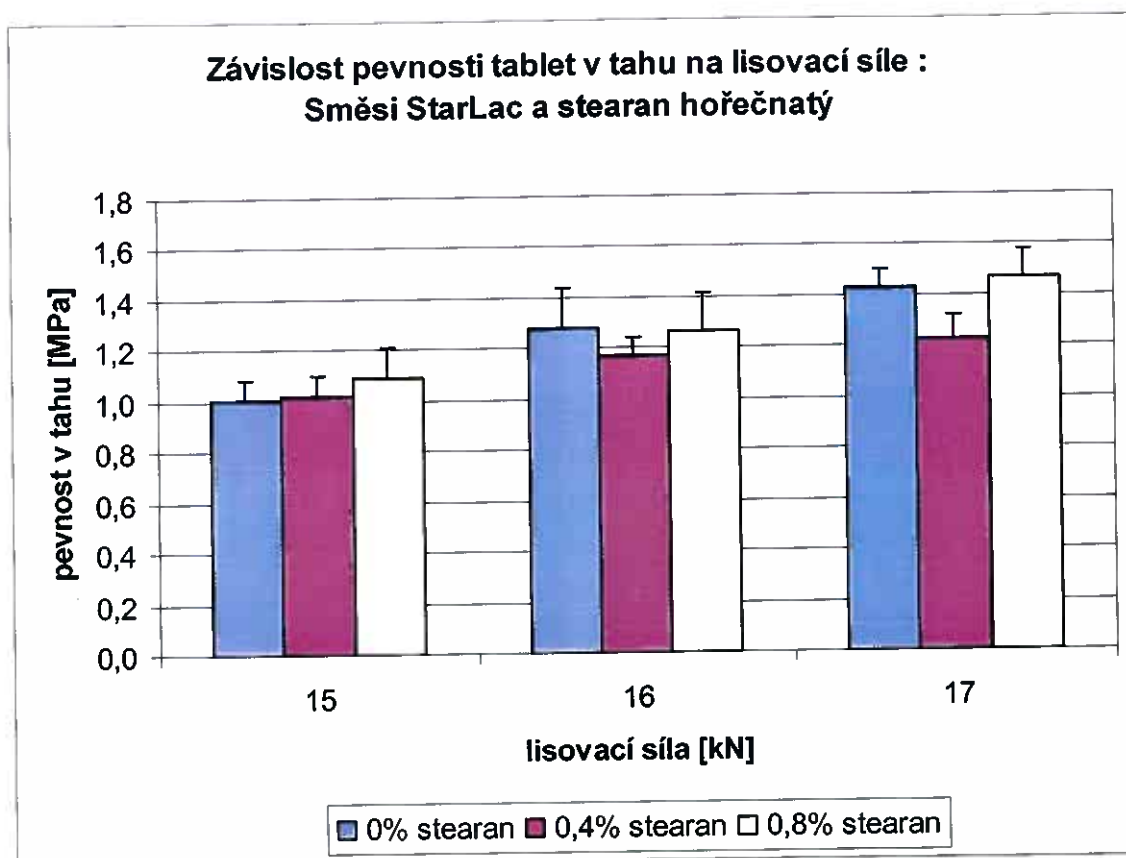
<b>směs STARLAC a AA v poměru 1:1</b>		
0,4% Pruv		
<b>LS</b>	<b>DR</b>	<b>Stat.</b>
<b>[kN]</b>	<b>[min]</b>	<b>údaje</b>
16	0,37	∅
	0,40	0,62
	1,23	s
	0,25	0,47
	0,25	IS
	1,22	0,50

Tab. č. 34

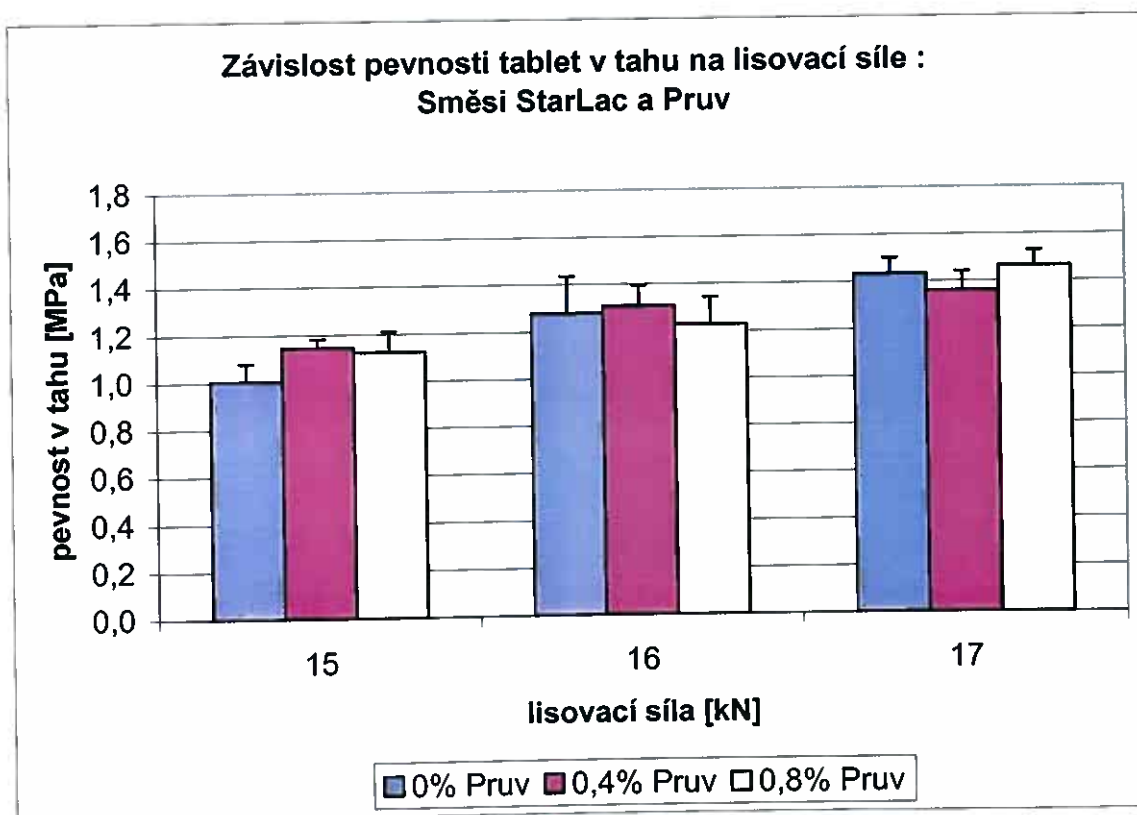
<b>směs STARLAC a AA v poměru 1:1</b>		
0,8% Pruv		
<b>LS</b>	<b>DR</b>	<b>Stat.</b>
<b>[kN]</b>	<b>[min]</b>	<b>údaje</b>
16	0,35	∅
	0,35	0,34
	0,38	s
	0,30	0,04
	0,30	IS
	0,38	0,04



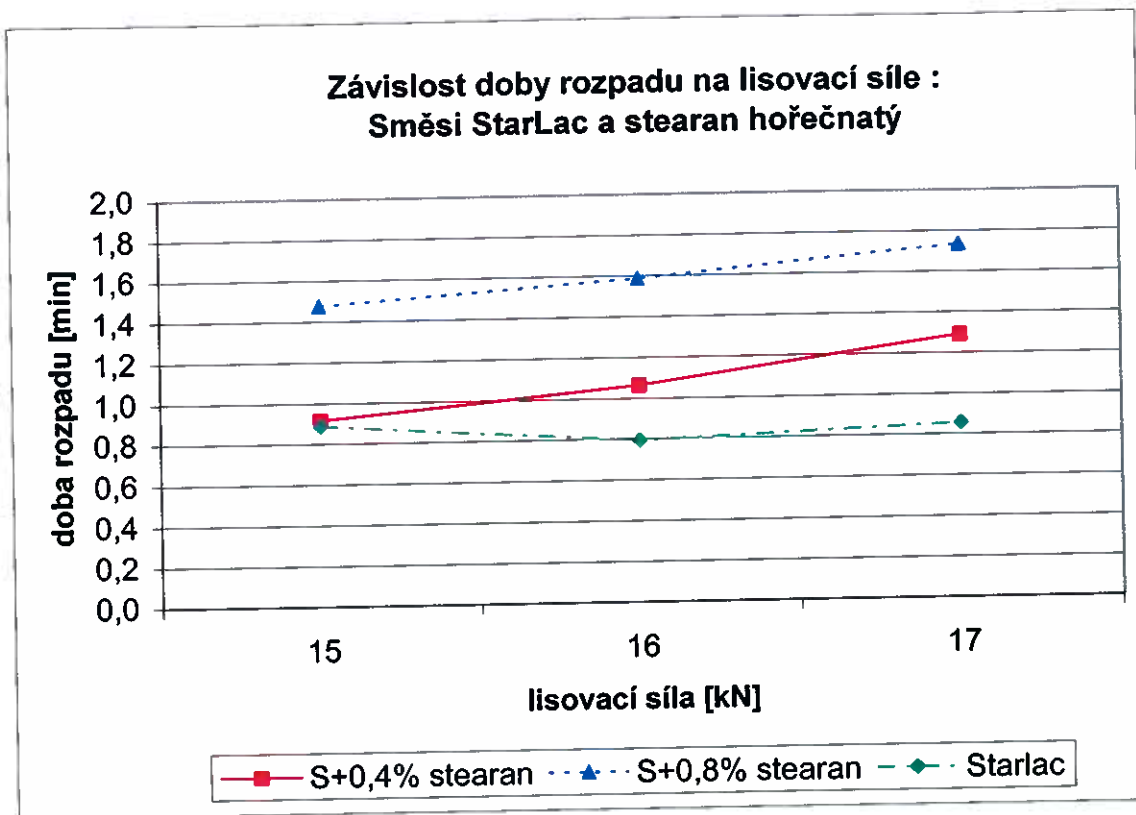
Graf 1



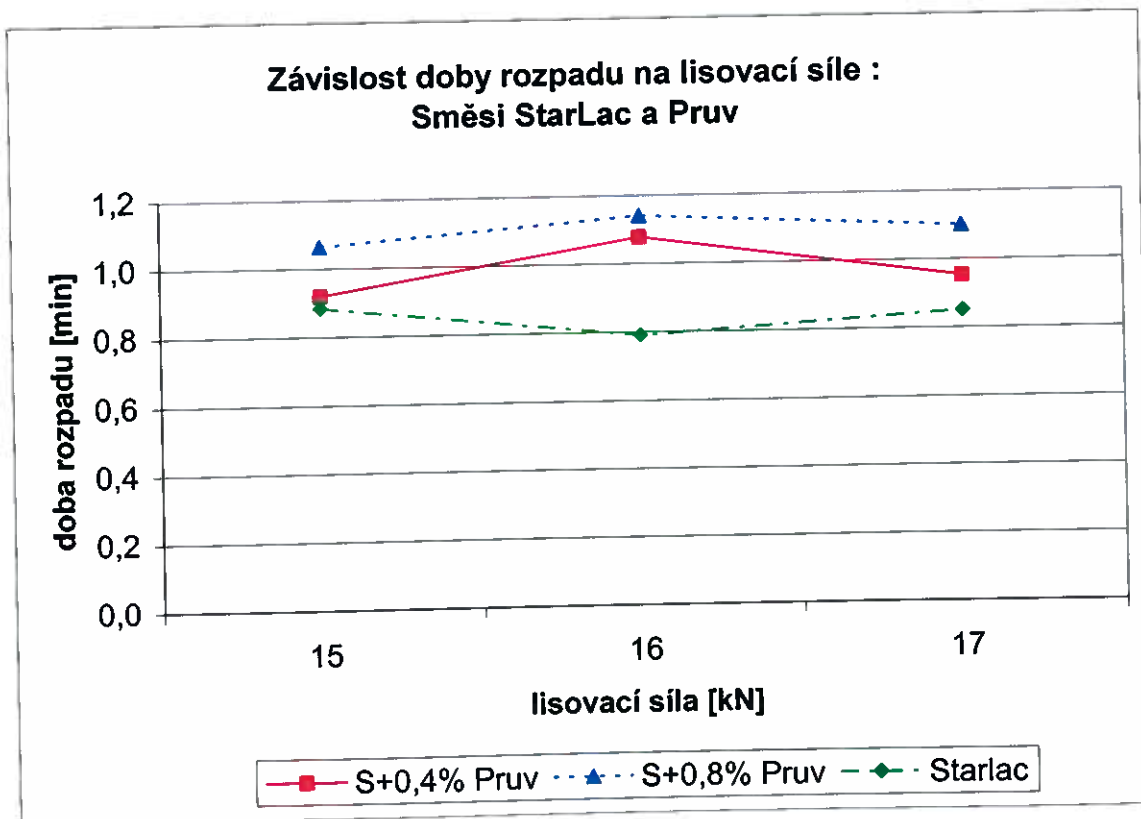
Graf 2



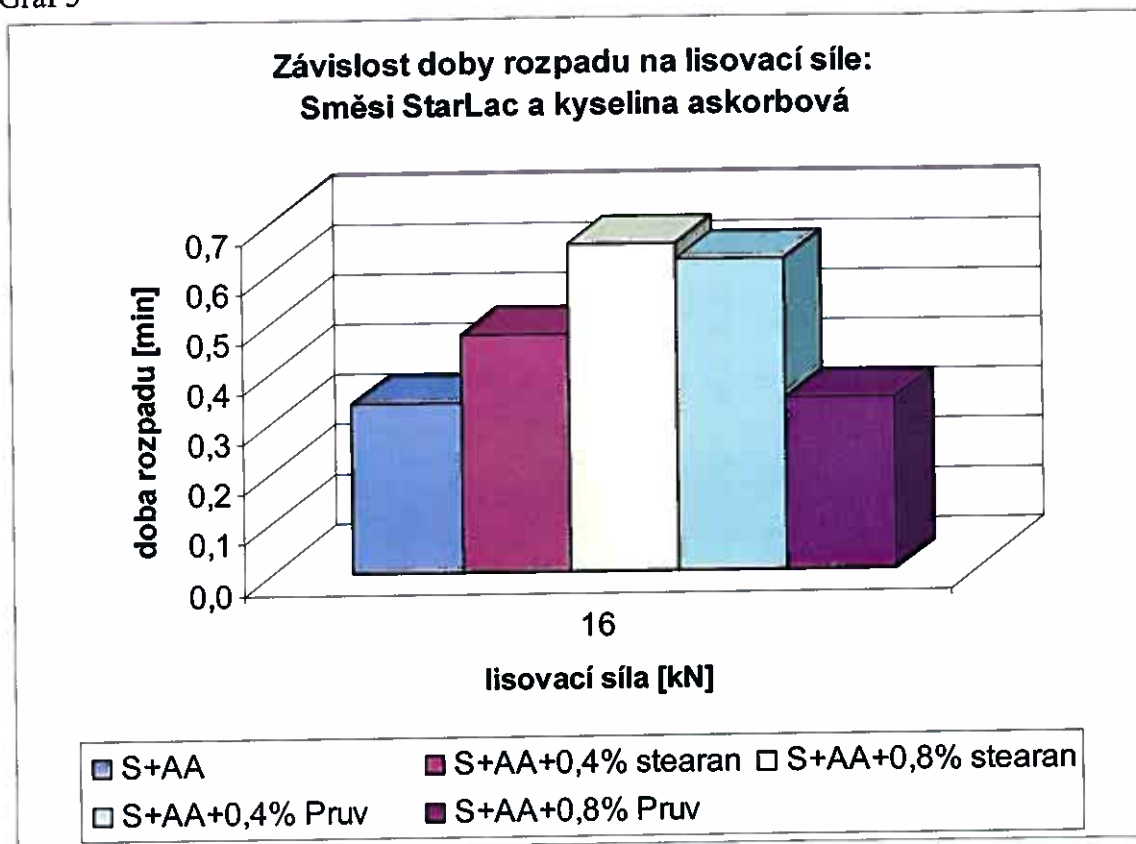
Graf 3



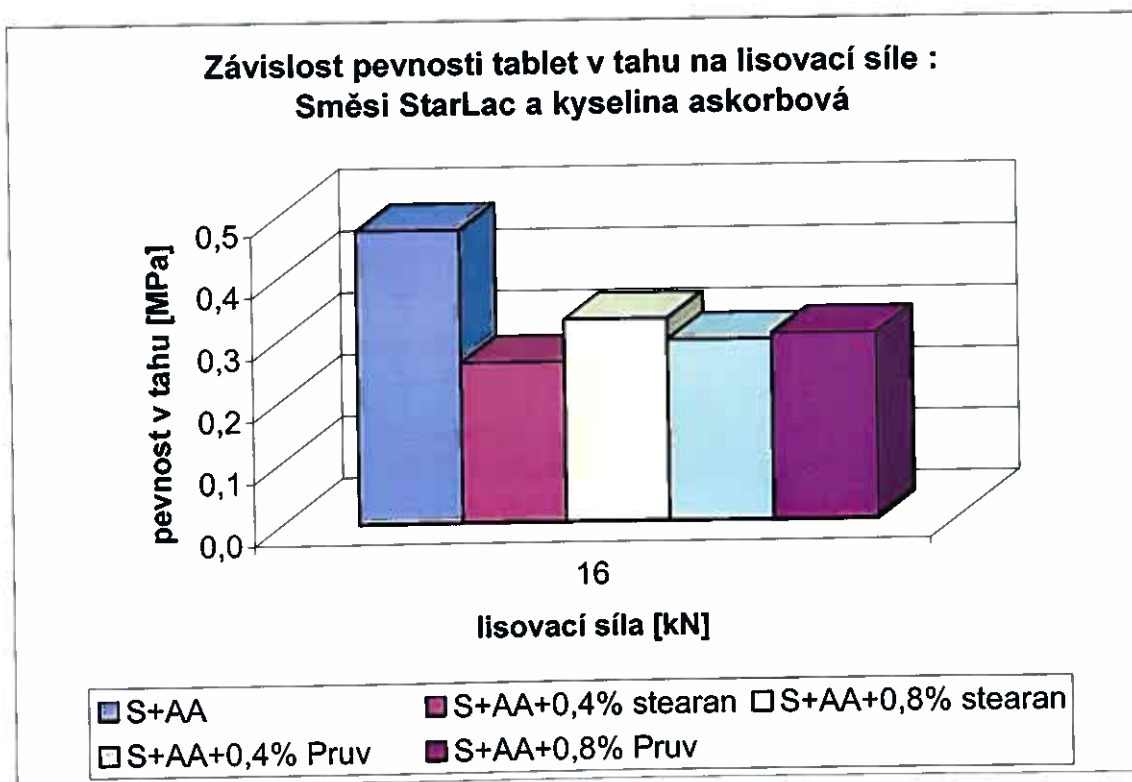
Graf 4



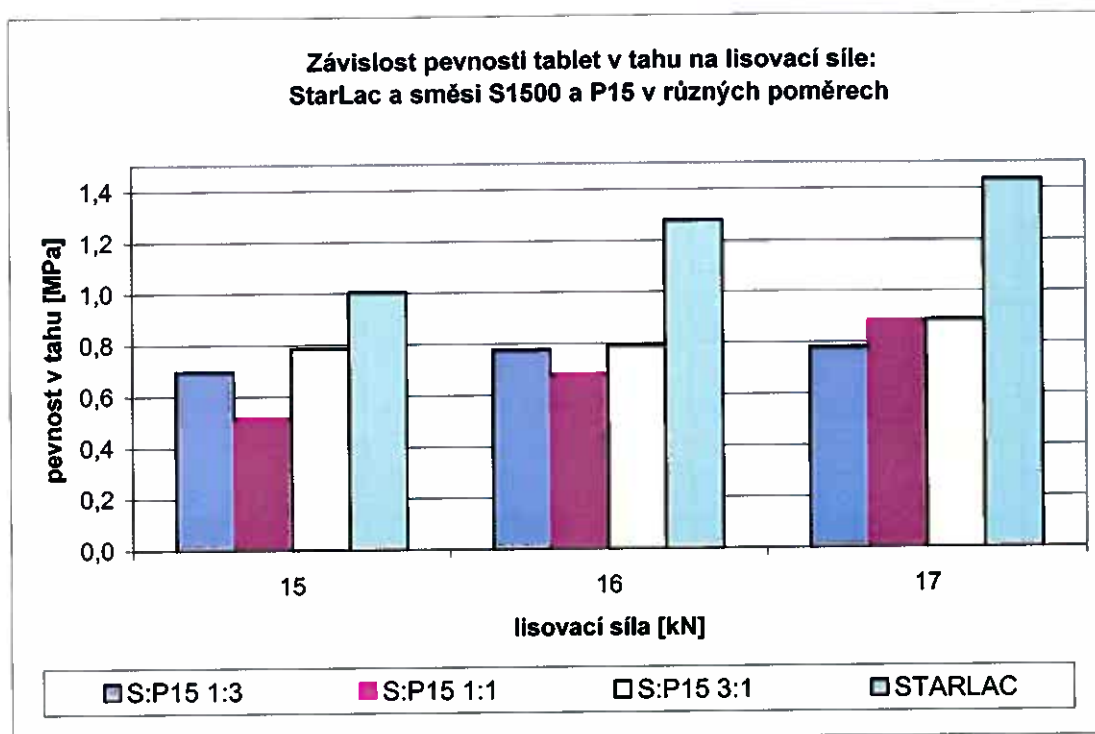
Graf 5



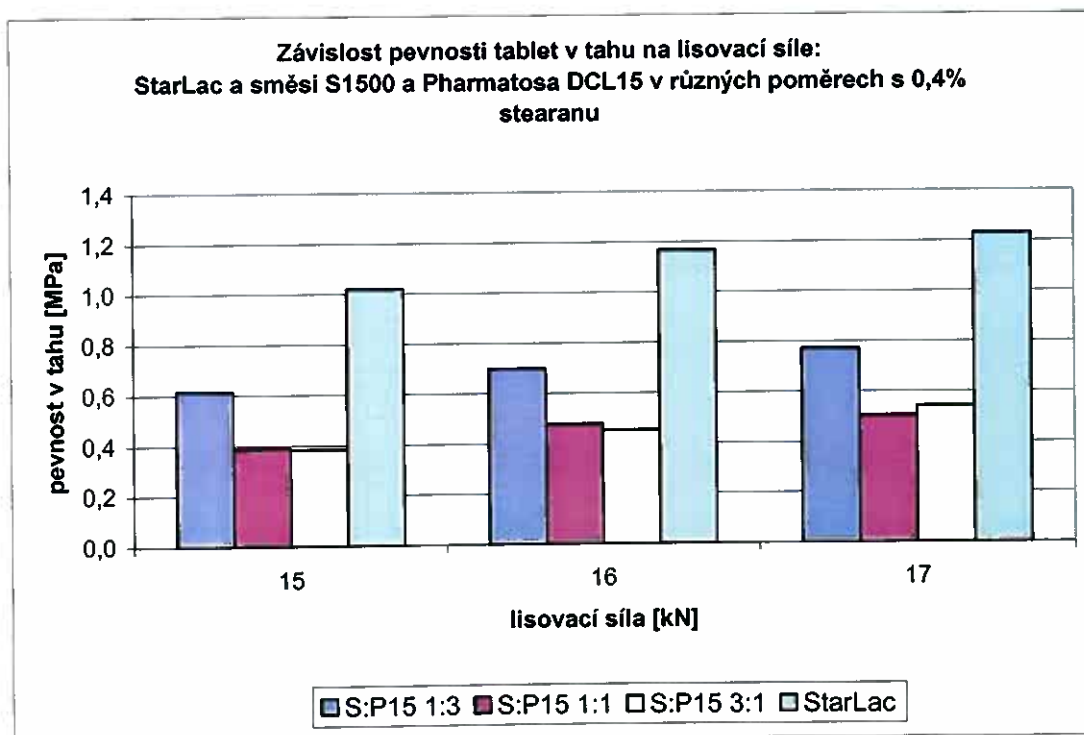
Graf 6



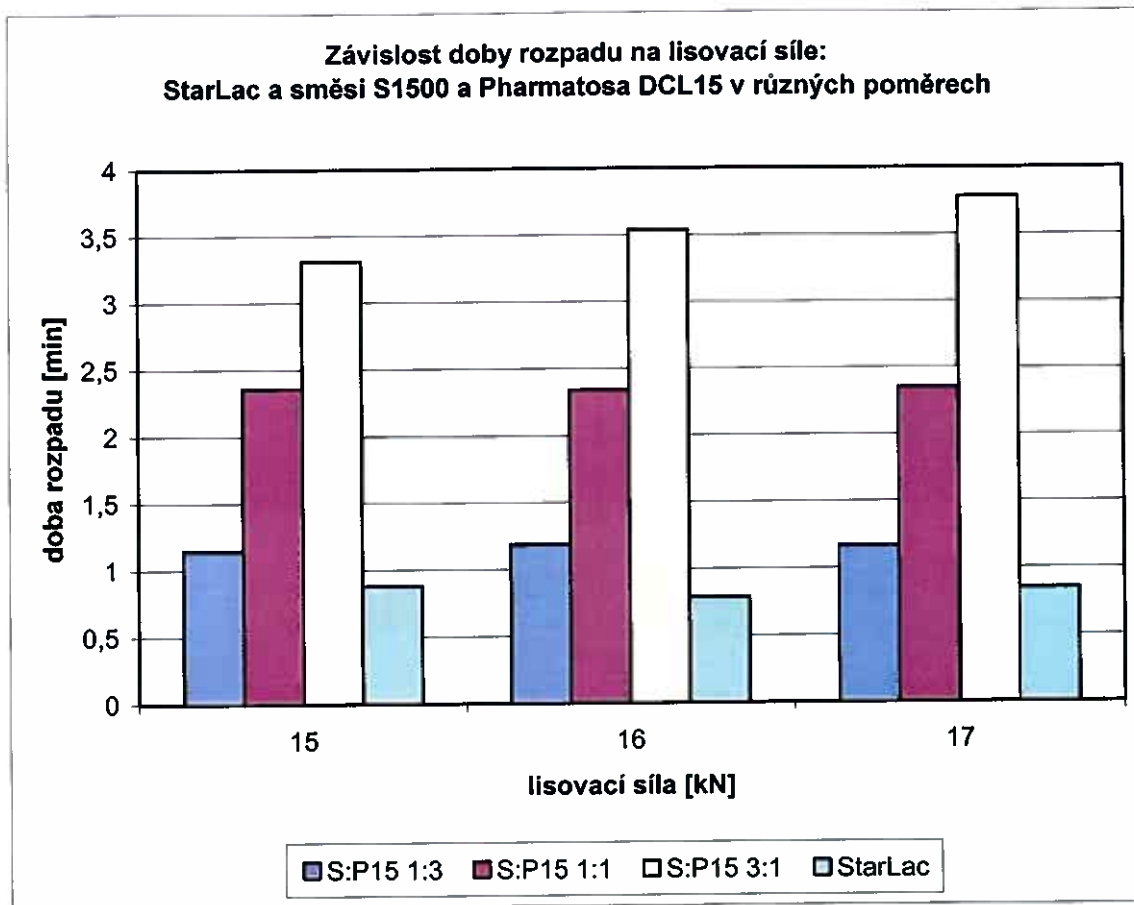
Graf 7



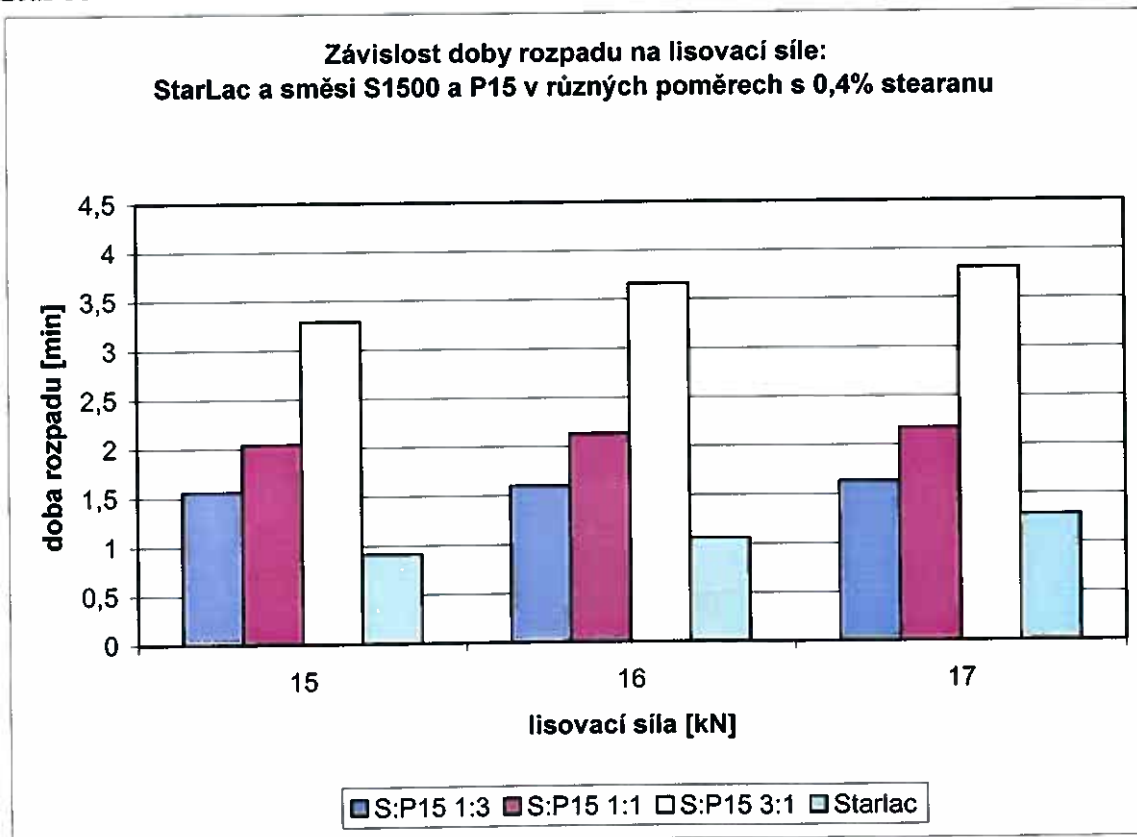
Graf 8



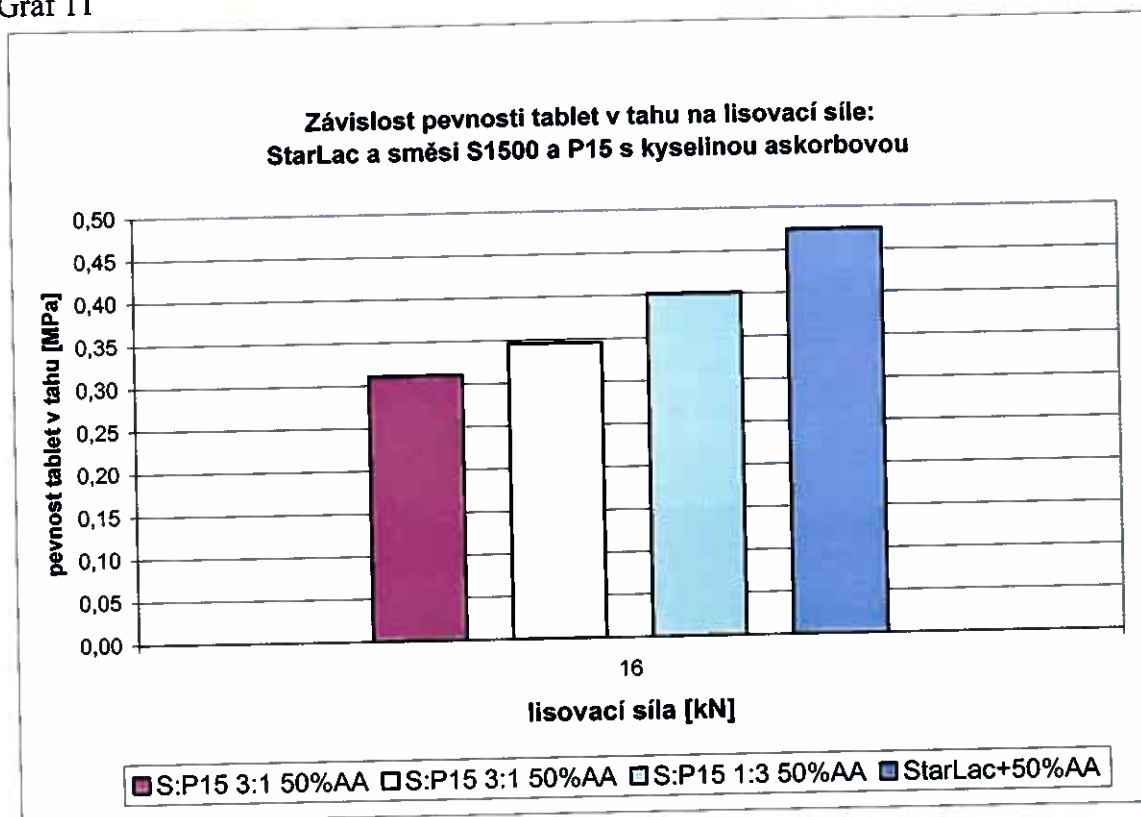
Graf 9



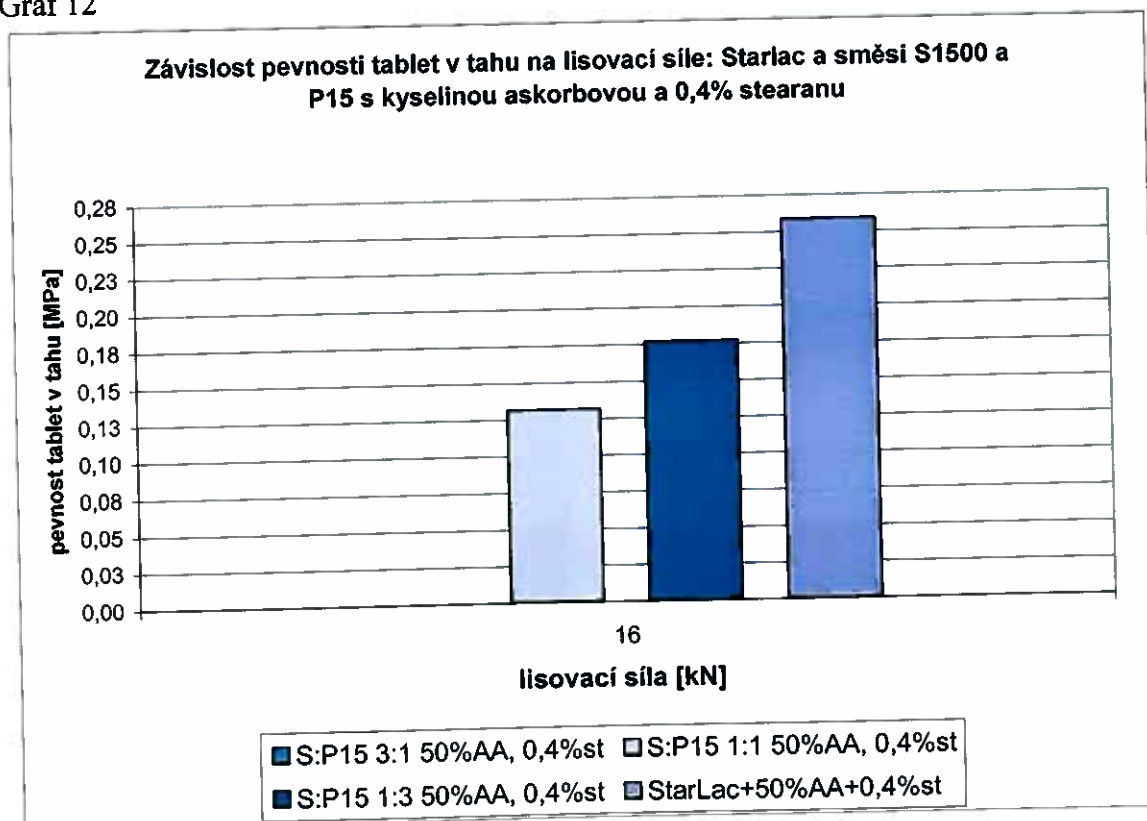
Graf 10



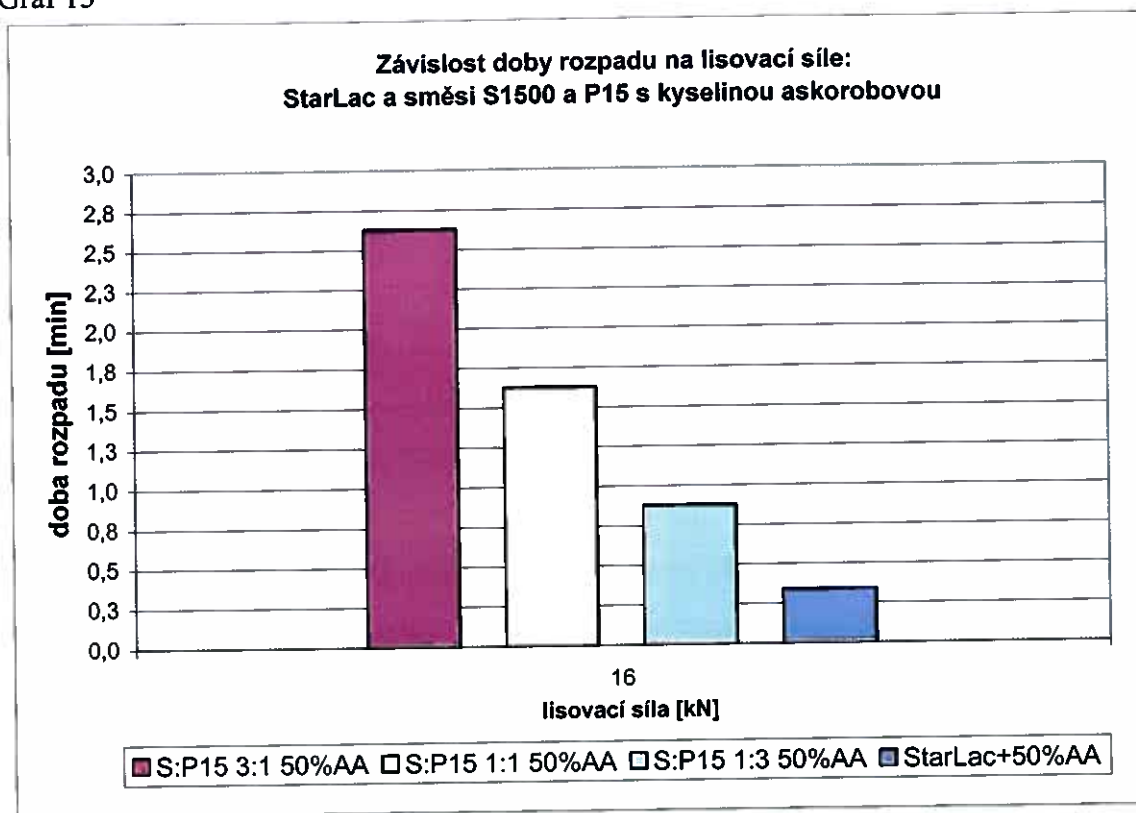
Graf 11



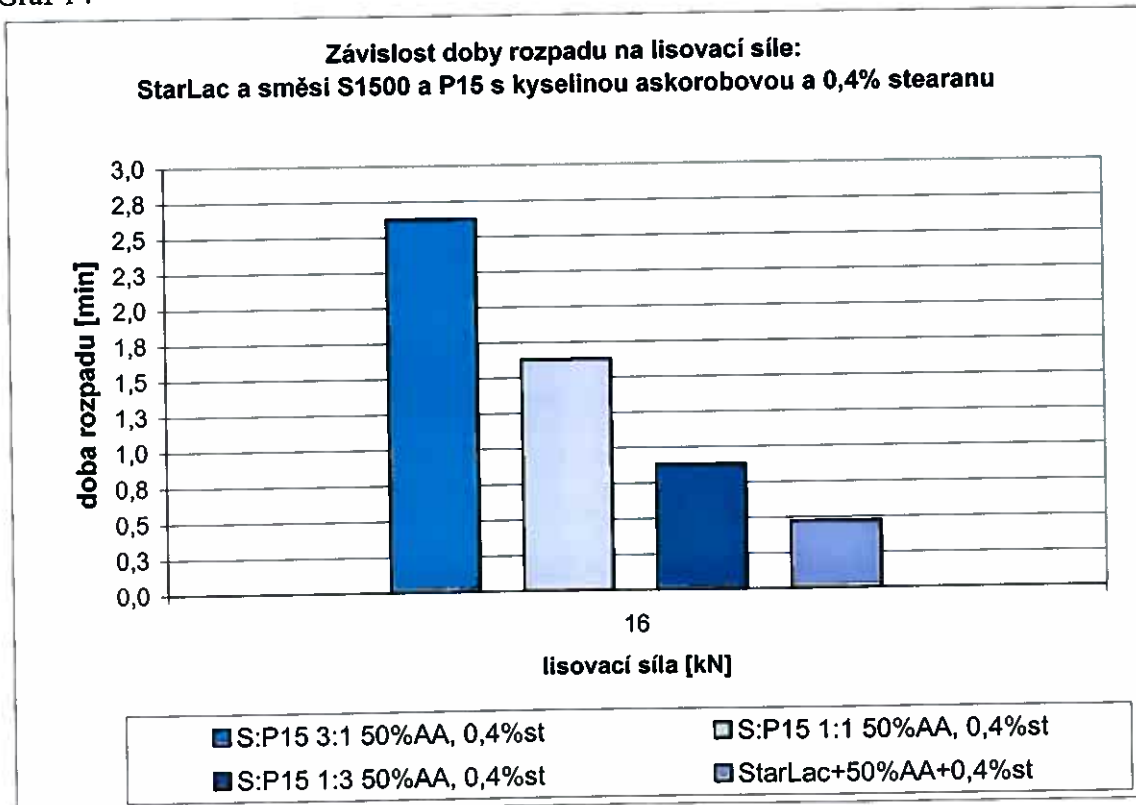
Graf 12



Graf 13



Graf 14



## 6 Diskuse

Látka StarLac studovaná v této práci je směsné suché pojivo připravované sprayovým sušením jeho složek monohydrátu  $\alpha$ -laktózy (85%) a kukuřičného škrobu (15%). Proces sprayového sušení zásadně mění tabletovací vlastnosti a chování tablet než by bylo v případě fyzikální směsi látek. Vznikají při něm sférické porézní aglomeráty pevných částic, které mají lepší sypanost. Rychlé ochlazení roztoku a rychlá krystalizace vytvářejí pevné látky s nedokonalými strukturami obsahujícími amorfni složku. Tato složka funguje při lisování jako pojivo a defekty krystalických mřížek mají velkou schopnost deformace<sup>8</sup>

Vysoký podíl laktózy ve StarLacu dodává tabletám vyšší pevnost, díky přítomnosti škrobu se tablety rychle rozpadají a rychle se uvolňuje léčivá látka.<sup>21</sup>

Cílem této práce bylo zhodnotit pevnost a dobu rozpadu výlisků z této látky v závislosti na lisovací síle, přídavku dvou typů mazadel ve dvou koncentracích a modelové účinné látky kyseliny askorbové. Dalším cílem bylo porovnat některé výsledky s výsledky předchozí diplomové práce, která studovala směsi přímo lisovatelného škrobu Starch 1500 s přímo lisovatelnou laktózou Pharmatosou DCL 15 v poměrech 3:1, 1:1 a 1:3.

Byla studována pevnost a doba rozpadu výlisků z čistého StarLacu, dále ze směsi StarLacu s 0,4% a 0,8% stearanu hořečnatého a stearyl fumarátu sodného a dále s 50% kyseliny askorbové. Výlisky byly získány lisovacími silami 15, 16 a 17 kN, v případě směsi s léčivou látkou pouze lisovací silou 16kN. Výsledky práce jsou uvedeny v tabulkách č. 1 až 34 a obrázcích č. 1 až 14.

Na obr. č.1 je závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle pro StarLac se stearanem hořečnatým. Vliv stearanu na pevnost je nejednoznačný. Protože látka obsahuje velké množství  $\alpha$ -laktózy monohydrátu neměl by stearan nijak výrazně pevnost ovlivňovat. Zajímavé je, že 0,8% koncentrace stearanu poskytuje stejně pevné nebo i pevnější tablety než jsou ze samotného StarLacu. Rozdílné výsledky jsou pro různé lisovací síly. V případě 16 a 17 kN je závislost obdobná. 0,4% koncentrace stearanu snižuje pevnost výlisků, což neplatí pro lisovací sílu 15 kN, kdy mezi hodnotami není statisticky významný rozdíl. Z hlediska vlivu lisovací síly je patrný mírný nárůst pevnosti. Stejná závislost je uvedena na obr. č. 2, ale pro StarLac s Pruvem. Závislost je opět nejednoznačná. U lisovací síly 16 kN není mezi hodnotami statistický rozdíl, u lisovací síly 17kN platí totéž co v případě stearanu , 0,4% koncentrace Pruvu pevnost snižuje, 0,8% koncentrace neovlivňuje. V rámci typu mazadla není mezi hodnotami významnější rozdíl.



Obr. č. 3 a 4 znázorňují závislost doby rozpadu na lisovací síle. Na obr. č.3 jsou uvedeny hodnoty pro StarLac se stearanem hořečnatým. StarLac vykazuje nejkratší dobu rozpadu, s rostoucí koncentrací stearanu se doba prodlužuje. Stejně platí pro směsi s Pruvem, kdy je však doba rozpadu prodloužena méně.

Přídavek kyseliny askorbové ke StarLacu i směsím s mazadly výrazně snížil pevnost tablet. Hodnoty jsou znázorněny na sloupcovém grafu č.5. Nejpevnější výlisky poskytovala směs StarLacu s kyselinou askorbovou, i když pevnost nedosahovala ani spodní hranice optimální pevnosti (0,56-1,11 MPa)<sup>42</sup>. Zajímavé je, že pevnost tablet s 0,8% koncentrací mazadel byla vyšší než v případě 0,4% koncentrace mazadel. Mezi hodnotami ze směsí se stearanem a Pruvem nebyl významnější rozdíl.

Hodnoty dob rozpadu pro směsi s kyselinou askorbovou jsou uvedeny na sloupcovém grafu č. 6 vlivem přídavku kyseliny askorbové došlo ke zkrácení doby rozpadu výlisků. Nejrychleji se rozpadaly nejpevnější výlisky ze StarLacu a kyseliny askorbové. Naopak nejdelší dobu rozpadu měly výlisky obsahující 0,8% stearanu a 0,4% Pruvu. Všechny hodnoty dob rozpadu byly přesto velmi krátké, pohybovaly se pod 1 minutou.

V tabulkách č. 19 až 22 jsou uvedeny hodnoty LSR, které informují o citlivosti směsí na přídavek mazadla. Pro směsi bez kyseliny askorbové jsou všechny hodnoty blízké 0, tzn. že StarLac díky vysokému podílu  $\alpha$ -laktózy monohydrátu není citlivý na přídavek mazadel stearanu hořečnatého a stearyl fumarátu sodného. Ve směsích s kyselinou askorbovou byly vyšší hodnoty LSR zaznamenány pro 0,4% koncentrace mazadel, nejvyšší byly pro 0,4% koncentraci stearanu. Suché pojivo ve směsi s léčivou látkou bylo tedy citlivé na přídavek mazadel.

Na obrázcích č. 7-14 je uvedeno srovnání pevností a dob rozpadu výlisků ze StarLacu a směsí Starch 1500 a Pharmatosy DCL 15 v poměrech 1:3, 1:1 a 3:1. Hodnoty pro směsi uvedených látek jsou převzaty z mé diplomové práce, v níž jsou uvedeny v tabulkách a grafech<sup>43</sup>. Z uvedeného je patrné, že StarLac poskytuje pevnější výlisky a to bez i se stearanem (obr. 7-8). Naopak doba rozpadu je díky 75% zastoupení  $\alpha$ -laktózy monohydrátu nejkratší. Toto je způsobeno „pasivním“ mechanismem rozpadu laktózy, který je velmi rychlý<sup>44</sup>(obr. 9-10). Stejně tak pevnost tablet s kyselinou askorbovou je v případě použití StarLacu nejvyšší (obr.11-12) a doba rozpadu nejkratší (obr.13-14). V grafu 12 není uvedena hodnota pro pevnost v tahu, jelikož výlisky ze směsi Starch 1500 a Pharmatosy DCL 15 v poměru 3:1 měly neměřitelnou pevnost.

## 7 Závěr

Závěry práce lze shrnout do následujících bodů:

1. Vliv přídavku stearanu hořečnatého a stearyl fumarátu sodného na pevnost výlisků není jednoznačný, 0,4% koncentrace stearanu pevnost snižuje, ale 0,8% koncentrace ne. Totéž platí pro stearyl fumarát sodný v případě lisovací síly 17 kN.
2. Přídavek mazadel prodlužuje dobu rozpadu výlisků, v případě Pruvu méně.
3. Přídavek kyseliny askorbové ke StarLacu i směrím s mazadly snižuje pevnost tablet. Nejpevnější byly výlisky pouze se StarLacem. 0,8% koncentrace mazadel poskytla pevnější výlisky než 0,4% koncentrace.
4. Doba rozpadu tablet je vlivem kyseliny askorbové zkrácena. Nejrychleji se rozpadají výlisky pouze se StarLacem a kyselinou askorbovou.
5. Dle hodnot LSR není StarLac citlivý na přídavek mazadel. Ve směsích s kyselinou askorbovou se citlivost projevila, vyšší hodnoty LSR byly zaznamenány pro 0,4% koncentrace mazadel.
6. Srovnáním StarLacu a směsí Strach 1500 s Pharmatosou DCL 15 se došlo k závěru, že StarLac poskytuje pevnější výlisky a to bez i se stearem a doba rozpadu je nejkratší. Totéž platí pro výlisky s kyselinou askorbovou.

Pro tabletování kyseliny askorbové by byla nejvýhodnější její směs se StarLacem a 0,8% Pruvu , a to z důvodu dobrého lisování a pevných tablet s krátkou dobou rozpadu. Bylo by ale nutno zvýšit lisovací sílu. Možná by byla i směs s 0,8% stearamu, ale je zde problém možné barevné nestálosti, kterou někdy způsobují alkalické stearany v tabletách s vitamínem C, což závisí na podílu vlhkosti.

## 8 Literatura

- <sup>1</sup> *Shangraw, R.F.:* In: *Pharmaceutical Dosage Forms*, (Lieberman, H.A., Lachman, L., Schwartz, J.B.), Second Edition, Vol. 1, Marcel Dekker, New York a Basel, 1989, s. 195-205.
- <sup>2</sup> *Jivraj, M., Martini, L.G., Thomson, C.M.:* *Pharm. Sci. Technol. Today*, Vol. 3, No. 2, 2000, s. 58-63.
- <sup>3</sup> *Bolhuis, G.K., Chowhan, Z.T.:* In: *Pharmaceutical powder compaction technology*, (Alderborn, G., Nyström, Ch.), New York a Basel a Hongkong, Marcel Dekker, 1996, s. 419-424.
- <sup>4</sup> *Fell, J.T., Newton, J.M.:* *J. Pharm. Sci.*, 59, /5/, 1970, s. 688-691.
- <sup>5</sup> *Chalabala, M., et al.:* *Technologie léků*, 2. vydání, Galén, Praha, 2001, s. 148-149.
- <sup>6</sup> *Armstrong, N.A.:* *Pharm. Technol. Europ.*, 9 /8/, 1997, s. 24-30.
- <sup>7</sup> *Shangraw, R.F.:* *J. Pharm.Sci.*, 50 /5/, 1998, s.247-252.
- <sup>8</sup> *Bolhuis, G.K., Chowhan, Z.T.:* In: *Pharmaceutical powder compaction technology*, (Alderborn, G., Nystöm, Ch.), New York a Basel a Hongkong, Marcel Dekker, 1996, s. 424-428.
- <sup>9</sup> *Shangraw, R.F.:* In: *Pharmaceutical Dosage Forms*, (Lieberman, H.A., Lachman, L., Schwartz, J.B.), Second Edition, Vol. 1, Marcel Dekker, New York a Basel, 1989, s.205-214.
- <sup>10</sup> *Bolhuis, G.K., Chowhan, Z.T.:* In: *Pharmaceutical powder compaction technology*, (Alderborn, G.,Nyström, Ch.), New York a Basel a Hongkong, Marcel Dekker, 1996, s. 447-459.

- <sup>11</sup> *Bolhuis, G.K., Chowhan, Z.T.:* In: Pharmaceutical powder compaction technology, (Alderborn, G., Nyström, Ch.), New York a Basel a Hongkong, Marcel Dekker, 1996, s.459-478.
- <sup>12</sup> *Kibbe, A.H.:* Handbook of pharmaceutical excipients. Third. Ed., American Pharmaceutical Association Washington and Pharmaceutical Press London, 2000, s.517-560.
- <sup>13</sup> *Shu-Hui Hsu, Tong-Rong Tsai:* Drug. Dev. Ind. Pharm., 28 /2/, 2002, s. 165-175.
- <sup>14</sup> *Shanghvi, P.P., Collins, Ch.C., Shukla, A.J.:* Pharm. Research, Vol. 10, No. 11, 1993, s.1597-1603.
- <sup>15</sup> *Raatikainen, P., Korhonen, O., Peltonen, S.:* Drug. Dev. Ind. Pharm., 28 /2/, 2002, s.587-594.
- <sup>16</sup> *Mitrevej, A., Sinchaipanid, N., Faroongsarng, D.:* Drug. Dev. Ind. Pharm., 22 /7/, 1996, s.587-594.
- <sup>17</sup> *Kibbe, A.H.:* Handbook of pharmaceutical excipients. Third. Ed., American Pharmaceutical Association Washington and Pharmaceutical Press London, 2000, s. 325-330.
- <sup>18</sup> *Bolhuis, G.K., Chowhan, Z.T.:* In: Pharmaceutical powder compaction technology, (Alderborn, G., Nyström, Ch.), New York a Basel a Hongkong, Marcel Dekker, 1996, s. 483-486.
- <sup>19</sup> Directly compressible Pharmatose®DCL. Firemní lit. DMV Intern., Netherlands, March, 2000. dostupný na: < <http://www.dmv.-international.com/pharma/pdf/14792.pdf> >
- <sup>20</sup> MicroceLac®100, Firemní lit. Meggle, dostupný na: < <http://meggle.de/-en/products/overview/kontent.html> [cit 2003-10-9]
- <sup>21</sup> *Hauschild, K., Pickem, K.M.:* AAPS PharmSci., 6 (2), 2004, s.1-12.

- <sup>22</sup> Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A.: Harperova Biochemie, 23.vyd., H&H, 2001, s. 143-147.
- <sup>23</sup> Kincl, L., Jarklová, J.: Biologie rostlin, 1. vyd., Fortuna 1993, s. 10-11.
- <sup>24</sup> Cunningham, Ch.R., Scattergood, L.K.: Poster American Association of Pharmaceutical Scientists, Indianapolis, Nov. 2000.
- <sup>25</sup> StarLac® Firemní lit. Meggle GmbH, Wasserburg, SRN.
- <sup>26</sup> Gohel, M.C., Lallubhai, M.: J. Pharm. Pharmaceut. Sci., 8 (1), 2005, s. 76-93.
- <sup>27</sup> Banker, G.S., Rhodes, Ch.T.: Modern Pharmaceutics, Forth Ed., Marcel Dekker, New York a Basel, Vol 121, 2002, s. 302-304.
- <sup>28</sup> Kibbe, A.H.: Handbook of pharmaceutical excipients. Third. Ed., American Pharmaceutical Association Washington and Pharmaceutical Press London, 2000, s. 305-307.
- <sup>29</sup> Kibbe, A.H.: Handbook of pharmaceutical excipients. Third. Ed., American Pharmaceutical Association Washington and Pharmaceutical Press London, 2000, s. 505-507.
- <sup>30</sup> Bolhuis, G.K., Chowhan, Z.T.: In: Pharmaceutical powder compactin technology, (Alderborn, G., Nyström, Ch), New York a Basel a Hongkong, Marcel Dekker, 1996, s. 517-560.
- <sup>31</sup> Miller, T.A., York, P.: Int. J. Pharm., 41, 1998, s.1-19.
- <sup>32</sup> Hederová, S., Chalabala, M., Rak, J.: Farm. Obzor, 66, 1997, s.264-266.
- <sup>33</sup> Zuurman, K. et al.: Int.J.Pharm., 179, 1999, s.107-115.

- <sup>34</sup> *Cunningham, Ch.R., Scattergood, L.K.:* Poster American Association of Pharmaceutical Scientists, Indianapolis, Oct. 2000.
- <sup>35</sup> *Van der Watt, J.G.:* *Int. J. Pharm.*, 365, 1987, s.51-54.
- <sup>36</sup> *Bos, C.E., Bolhuis, H., Lerk, C.F.:* *Pharm. Weekblad. Sci. Ed.* 9, 1987, s.274-282.
- <sup>37</sup> *Ragnarsson, A.W., Hölzer, W., Sjörgen, J.:* *Int. J. Pharm.*, 3, 1979, s.127-131.
- <sup>38</sup> *Kikuta, J., Kitamori, N.:* *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 20 /3/, 1994, s.343-355.
- <sup>39</sup> *Van der Watt, J., Villiers, M.M.:* *Eur.J.Pharm.Biopharm.*, 43, 1997, s.91-94.
- <sup>40</sup> *Bolhuis, G.K., Chowhan, Z.T.:* In: *Pharmaceutical powder compaction technology*, (Alderborn, G., Nyström, Ch.), New York a Basel a Hongkong, Marcel Dekker, 1996, s. 486-489.
- <sup>41</sup> *Český lékopis 2002*, Grada Publishing, a.s., Praha, 2002, 1.díl, s. 399-402.
- <sup>42</sup> *Belousov, V.A.:* *Chim. farm. ž.*, 10 /3/, 1976, s. 105-111.
- <sup>43</sup> *Moučková, E.*, Diplomová práce, Hradec Králové, 2005, s. 62-92.
- <sup>44</sup> *Ferrari, F. et al.:* *Int. J. Pharm.*, 136, 1996, s. 71-79.