

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie

RIGORÓZNÍ PRÁCE

Stanovení plasticity u laktózy

2006

Mgr. Jana Juhaňáková

Děkuji Doc. RNDr. Milanu Řehulovi, CSc. za odborné vedení, pomoc a cenné připomínky při zpracování rigorózní práce. Dále děkuji Mgr. Romanovi Adámkovi a Mgr. Tomáši Ryslovi za pomoc při hodnocení práce a paní Lence Svobodové za pomoc a ochotu, se kterou se mi věnovala.

Obsah

1. ÚVOD.....	5
2. TEORETICKÁ ČÁST.....	6
2.1. Tablety	6
2.1.1. Charakterizace tablet	6
2.1.2. Výroba tablet.....	7
2.1.3. Rozdělení tablet podle ČL 2005.....	8
2.2. Laktóza ')	13
2.2.1. Charakterizace laktózy ')	13
2.2.2. Vlastnosti laktózy	14
2.2.3. Výroba laktózy ')	14
2.2.4. Inkompatibility laktózy	16
2.2.5. Nežádoucí účinky laktózy.....	16
2.2.6. Stabilita a uchovávání laktózy	18
2.2.7. Použití laktózy	18
2.2.8. Druhy laktózy	19
2.2.8.1. Monohydrát α – laktózy	19
2.2.8.2. Anhydrát α -laktózy.....	23
2.2.8.3. Anhydrát β - laktózy	23
2.2.8.4. Sprejově sušená α -laktóza	23
2.2.8.5. Aglomerovaná laktóza	23
2.2.9. Typy laktózy vyráběné firmou Meggle ')	24
2.2.9.1. Tablettose [®] 70/80/100	25
2.2.9.2. FlowLac [®] 100.....	28
2.2.9.3. Cellactose [®] 80	30
2.2.9.4. MicroceLac [®] 100	32
2.2.9.5. StarLac [®]	34
2.2.9.6. Ostatní typy laktózy	36
2.3. Proces lisování tablet z pohledu změn plasticity ')	42
2.4. Úkol práce.....	47
3. Experimentální část	48

3.1. Použité suroviny	48
3.2. Použité přístroje a zařízení	48
3.3. Příprava tablet	49
3.4. Hodnocení zbytkové plasticity tablet	52
4. Tabulky a grafy	53
4.1. Vysvětlivky k tabulkám grafům	53
4.2. Tabulky	54
4.3. Grafy	58
5. Diskuse	81
5.1. Zbytková plasticita u Tablettozy [®] 70	81
5.2. Vliv délky časové prodlevy na zbytkovou plasticitu	81
5.3. Závislost zbytkové plasticity na lisovací síle	82
6. Závěr	83
7. Literatura	84

1. ÚVOD

Tablety představují v současné době jednu z nejrozšířenějších lékových forem, která má celou řadu výhod i nevýhod. Na tablety, stejně jako na ostatní lékové formy, jsou kladeny značné požadavky, zejména na jakost a mechanickou odolnost, dále na odolnost proti vzdušné vlhkosti, pevnost a biofarmaceutické parametry, jako je doba rozpadu tablet a uvolňování léčivé látky. Rovněž je důležité sledování struktury tablet.

Při přípravě a výrobě tablet jde o to, aby se léčivá látka v určené dávce dostala na místo působení při zachování své chemické integrity, aby mohla vyvolat očekávaný efekt. Tento úkol je možné splnit uváženým výběrem pomocných látek, respektujících vlastnosti léčivé látky.

Základním procesem výroby tablet je tvarování lisováním. Složení tabletoviny i technologické postupy výroby je nutné volit tak, aby požadované vlastnosti tablet byly v maximální možné míře splněny. K optimalizaci složení tabletoviny a průběhu lisování se kromě hodnocení již vylisovaných tablet používá též hodnocení lisovatelnosti ze záznamů získaných během lisovacího procesu. Údaje, které získáme, lze použít k výpočtům různých parametrů, podle kterých je možno lisovatelnost hodnotit.

Cílem této práce je zjistit parametry u *Tablettosy*[®]70.

2. TEORETICKÁ ČÁST

2.1. Tablety

2.1.1. Charakterizace tablet

Tablety jsou tuhé mechanicky pevné přípravky s obsahem jedné dávky léčivé látky nebo látek v jedné tabletě. Jsou určeny k perorálnímu podání.¹⁾

Československý lékopis ČsL 4 charakterizuje tablety jako mechanicky pevné, tvarově určité, pórovité výlisky z práškovitých směsí léčivých a pomocných látek. Jsou určeny k vnitřnímu užití nebo k jinému upotřebení, k účelům terapeutickým nebo diagnostickým.²⁾

Některé tablety se polykají celé, některé po rozžvýkání, některé se před podáním rozpouštějí nebo dispergují ve vodě a některé se ponechají v ústech, kde se z nich uvolňuje léčivá látka. Tablety jsou tvořeny jednou nebo více léčivými látkami s pomocnými látkami nebo bez nich..³⁾

Tablety mohou mít různý tvar, nejčastěji jsou ploché nebo čočkovité. Ploché tablety mají tvar nízkého válce s rovnými nebo zkosenými hranami (fazetami). Pro snadnější dávkování jsou často opatřeny půlící ryskou nebo křížem, z identifikačních důvodů mají někdy nápis. Vyrábějí se v průměru 5-20 mm.

Čočkovité tablety mají tvar nízkého válce s čočkovitými vypouklými základnami. Vyrábějí se v rozměrech 5-15 mm. Slouží většinou jako meziprodukt pro výrobu obduktet. V tom případě se označují jako jádra. Vyrábějí se také tablety jiných tvarů, např. čtverce, trojúhelníky, kosočtverce aj.

Tablety jsou nejrozšířenější lékovou formou. Umožňují maskovat nepříjemnou chuť a zápach léčivých látek, umožňují prolongaci účinku léčivých látek. Zabezpečují stálost dávky a stabilitu obsažené léčivé látky. K nevýhodám tablet patří pomalejší nástup účinku oproti roztokům a suspenzím, nemožnost aplikace při poruchách trávicího traktu. Někdy jsou problémy s aplikací tablet u dětí a starých lidí.⁴⁾

2.1.2. Výroba tablet

Tablety se připravují lisováním tabletoviny, tj. směsi práškových léčivých a pomocných látek. Pomocnými látkami jsou plniva (např. laktosa, škroby), pojiva (např. škrobový hydrogel, mikrokrytalická celuloza), kluzné a antiadhesivní látky (např. mastek, stearan hořečnatý, koloidní oxid křemičitý), látky podporující rozpad a rozpouštění (např. škroby, alginany), popřípadě chuťová korigencia (např. kyselina vinná, citronová, hydrogenuhličitan sodný aj).

Tabletovina je směs léčivých a vhodných pomocných látek získaná jejich prostým smísením, nebo zrnité shluky této směsi připravované granulací. Při granulaci se směs léčivých a pomocných látek navlhčí vhodným rozpouštědlem nebo roztokem pojiva, důkladně se promísí a zpracuje na tvárnou hmotu, která se protlačí nebo proseje přes síto a vysuší. Po vysušení se granulát proseje, velké shluky se rozdrobní a tabletovina se připraví pro lisování tak, že se podle potřeby přidají další pomocné látky (např. kluzné látky). Granulovat lze i jiným vhodným způsobem, např. ve fluidním zařízení, v granulačních bubnech nebo talířích apod. Granulát lze připravit také za sucha mechanickým rozdrobněním předem připravených větších výlisků (briket).

Tabletovina se lisuje za vhodných podmínek na výstředníkových nebo rotačních tabletovacích lisech a získávají se pevné, různě tvarované výlisky.²⁾

Zpracovává-li se směs účinných a pomocných látek bez předchozí granulace, jde o přímé lisování.⁴⁾

Při lisování tablet se využívá schopnosti volně nasypaných práškovitých částic látek zahušťovat se působením tlaku do pevného výlisku určitého tvaru. Lisovatelnost je vlastností sypkého materiálu, kterou lze vysvětlit plastickou deformací, zvýšenou adhezí styčných ploch a vzájemným vklíněním částic. Lisovatelnost tabletoviny je ovlivňována krystalickým tvarem, velikostí částic a zrn, pórovitostí (především u granulátů), teplotou tání a vlhkostí.⁵⁾

Průběh lisování zahrnuje následující čtyři fáze:

- Počáteční stádium – tabletovina je nasypana do matrice
- Stádium zhutnění – změny prostorového uspořádání částic
- Stádium elastické (vratné) deformace – zmenšování intrapartikulárních prostor
- Stádium plastické deformace – fixace tvaru tablety

K formování tablet dochází v tabletovacích lisech, nástrojem lisování jsou matrice a razidla (trny). Jsou používány dva základní typy lisů – výstředníkový a rotační. Tablety připravené na různých typech tabletovacích lisů mají různé fyzikální vlastnosti, vnitřní strukturu, povrchovou tvrdost a pórovitost.¹⁾

2.1.3. Rozdělení tablet podle ČL 2005

Český lékopis 2005 rozděluje tablety podle místa aplikace na tablety orální a perorální, rektální a vaginální.

Perorální aplikace

Rozlišuje se několik druhů tablet:

- neobalené tablety;
- obalené tablety;
- šumivé tablety;
- tablety pro přípravu roztoku;
- tablety pro přípravu disperze;
- perorální tablety dispergovatelné v ústech;
- enterosolventní tablety;
- tablety s řízeným uvolňováním;
- orální tablety.³⁾

1. Tabulettae non obductae - Neobalené tablety

Jsou to jednovrstevné tablety vzniklé prostým lisováním částic a vícevrstevné tablety skládající se ze soustředných nebo souběžných vrstev získaných postupným lisováním částic různého složení. Použité pomocné látky nejsou výslovně určeny k řízení uvolňování léčivé látky v trávicích tekutinách.

Neobalené tablety odpovídají obecné definici tablet. Na lomu pozorovaném pod lupou je patrná buď poměrně stejnoměrná struktura (jednovrstevné tablety), nebo vrstevnatá struktura (vícevrstevné tablety), ale nejsou patrné žádné známky obalování.

2. Tabulettae obductae - Obalené tablety (Synonyma. Obalované tablety, dražé, potahované tablety)

Obalené tablety jsou tablety tvořené jádrem pokrytými jednou vrstvou nebo více vrstvami směsí různých látek, jako jsou přírodní nebo syntetické pryskyřice, gumy, želatina, neaktivní a nerozpustná plniva, cukry, změkčovadla, polyoly, vosky, oprávněnou autoritou schválená barviva, někdy chuťové a aromatické přísady, léčivé látky.

Látky určené k obalování jsou obvykle nanášeny ve formě roztoků nebo suspenzí, za podmínek umožňujících odpaření rozpouštědla. Je-li obalovou vrstvou velmi tenká vrstva polymeru, jedná se o filmem potažené tablety.

Obalené tablety mají hladký povrch, který je často zbarven a může být leštěný. Na lomu pozorovaném pod lupou je patrné jádro obklopené jednou nebo více souvislými vrstvami rozdílné struktury.⁶⁾

3. Tabulettae effervescentes - Šumivé tablety

Jsou to neobalené tablety zpravidla obsahující kyselé látky a uhličitany nebo hydrogenuhličitany, které za přítomnosti vody prudce reagují za vzniku oxidu uhličitého. Jsou určeny k rozpuštění nebo dispergaci ve vodě před podáním.

4. Tabulettae pro solutione - Tablety pro přípravu roztoku (Synonymum. Rozpustné tablety)

Jsou to neobalené nebo filmem potažené tablety. Jsou určeny k rozpuštění ve vodě před podáním. Vzniklý roztok může slabě opalizovat v závislosti na vlastnostech pomocných látek použitých při výrobě tablet.

5. Tabulettae pro dispersione - Tablety pro přípravu disperze

Jsou to neobalené nebo filmem potažené tablety určené před podáním k dispergaci ve vodě za vzniku homogenní disperze.

6. Tabulettae perorales pro dispersione - Perorální tablety dispergovatelné v ústech

Jsou to neobalené tablety, které se po vložení do úst rychle dispergují ještě před jejich spolknutím.

7. Tabulettae cum liberatione modificata - Tablety s řízeným uvolňováním

Jsou to obalené nebo neobalené tablety připravené pomocí vybraných pomocných látek nebo vybraných postupů, nebo v kombinaci obou tak, aby se dosáhlo vhodné rychlosti, místa nebo času uvolňování léčivé látky (léčivých látek).

Tablety s řízeným uvolňováním zahrnují tablety s prodlouženým uvolňováním, tablety se zpožděným uvolňováním a tablety s pulzním uvolňováním.

8. Tabulettae enterosolventes - Enterosolventní tablety (Synonymum. Acidorezistentní tablety)

Jsou to tablety se zpožděným uvolňováním, odolné vůči žaludeční tekutině a uvolňující léčivou látku (léčivé látky) ve střevní tekutině. Obvykle se připravují ze zrněných prášků nebo částic již potažených enterosolventním obalem, nebo v určitých případech pokrytím tablet enterosolventním obalem (enterosolventně obalené tablety). Tablety s enterosolventním obalem mají charakter obalených tablet.

9. Tabulettae orales - Orální tablety (Synonymum. Tablety působící v dutině ústní)

Jsou to obvykle neobalené tablety. Jejich složení napomáhá k pomalému uvolňování a místnímu účinku léčivé látky (léčivých látek) nebo k uvolňování a vstřebávání léčivé látky (léčivých látek) v určité části úst. ³⁾

K tabletám působícím v dutině ústní patří pastilky měkké a pastilky tvrdé, lisované pastilky, sublingvální tablety a bukální tablety.

Pastilky měkké a pastilky tvrdé

Jsou to pevné jednodávkové přípravky určené k cucání, obvykle k dosažení místního účinku v dutině ústní a ústní části hltanu. Obsahují jednu nebo více účinných látek, obvykle v aromatizovaném a oslazeném základu. Jsou určeny k pomalému rozpouštění nebo rozpadu při cucání v ústech.

Tvrdé pastilky jsou mechanicky pevné přípravky připravené formováním. Měkké pastilky jsou pružné přípravky připravené tvarováním směsí obsahujících přírodní nebo syntetické polymery nebo gumy a sladidla.

Lisované pastilky

Jsou to pevné jednodávkové přípravky určené k cucání s požadavkem dosažení místního nebo systémového účinku. Připraví se lisováním a mají často kosočtvercový tvar. Lisované pastilky odpovídají všeobecnému popisu tablet.

Sublingvální tablety a bukální tablety

Jsou to pevné jednodávkové přípravky určené k podání pod jazyk nebo do lícní dutiny, případně k dosažení systémového účinku. Připravují se lisováním směsi prachů nebo granulátů do tablet ve vhodném tvaru pro dané použití. Sublingvální tablety a bukální tablety odpovídají všeobecnému popisu tablet.³⁾

Rektální aplikace

Pulveres et tabulettae rectales pro solutionibus et suspensionibus - Prášky a tablety pro rektální roztoky a suspenze

Jsou to jednodávkové přípravky, které se rozpouštějí nebo dispergují ve vodě těsně před podáním. Mohou obsahovat pomocné látky k usnadnění rozpouštění nebo dispergování nebo k zabránění shlukování částic.

Po rozpuštění nebo dispergování vyhovují požadavkům na rektální roztoky nebo rektální suspenze.⁷⁾

Vaginální aplikace

Tabulettae vaginales - Vaginální tablety

Jsou to pevné jednodávkové přípravky. Obvykle odpovídají definici neobalených nebo potahovaných tablet. Při výrobě se jako plnivo používá laktóza a jako kluzná látka laurylsíran sodný nebo polyethylenglykol. Jako kluzná látka se nesmí používat mastek. Šumivé vaginální tablety obsahují kyselinu citronovou, hydrogenuhličitan sodný, laktózu a jako kluznou a pěnотvornou látku laurylsíran sodný.⁸⁾

Československý lékopis ČsL 4 rozděluje tablety na tablety k vnitřnímu užití a tablety k jinému upotřebení. K vnitřnímu užití se připravují tablety aplikované ústy nebo parenterálně.

Ústy se aplikují:

- perorální tablety (*tabulettae perorales*, perolety) - polykají se celé nebo rozpadlé ve vodě;
- orální tablety (*tabulettae orales*, oriblety) - nechávají se pomalu rozplynout v ústech;
- sublingvální tablety (*tabulettae sublinguales*, lingvety) - vkládají se pod jazyk nebo mezi dásně a čelist a nechají se rozplynout);
- šumivé tablety (*tabulettae effervescentes*, efervety) - rozpustí se ve vodě na šumivý roztok, který se vypije.

Parenterálně se aplikují:

- implantační tablety (*tabulettae implantabiles*) – zasazují se pod kůži
- tablety pro přípravu injekčních roztoků (*tabulettae pro injectione*) - rozpouštějí se ve vodě na injekci na injekční roztok.

K jinému upotřebení se připravují:

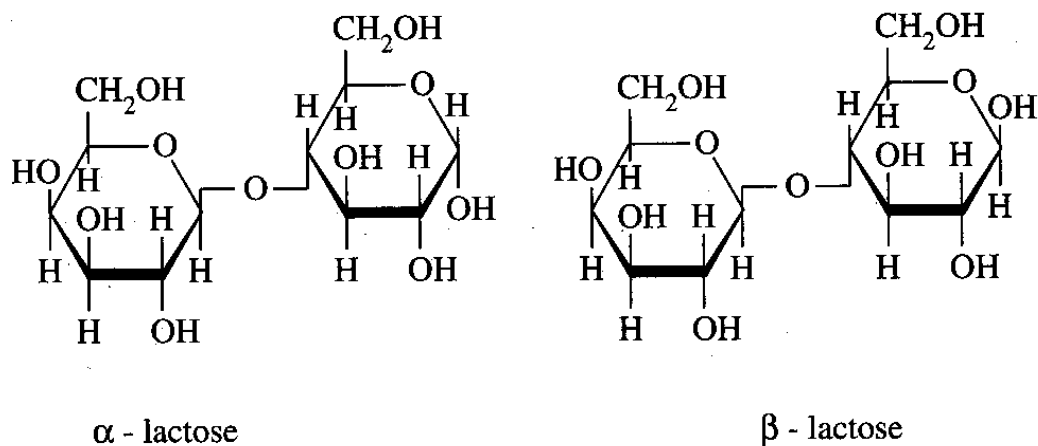
- vaginální tablety (*tabulettae vaginales*, vaginety) - vkládají se do pochvy;
- tablety pro přípravu roztoků (*tabulettae pro solutione*, solublety) - připravují se z nich roztoky určené k desinfekci, obkladům, výplachům aj.;
- diagnostické tablety (*tabulettae diagnosticae*, diagnetety) - jsou určeny k laboratorním účelům např. v mikrobiologické diagnostice.²⁾

2.2. Laktóza ^{9, 10)}

2.2.1. Charakterizace laktózy ^{11, 12)}

- Latinský název:**
- Lactosum anhydricum
 - Lactosum monohydricum
- Synonymum:**
- Lactosum, laktosa
- Chemický název:**
- β -D-galaktopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -D-glukopyranosa nebo směs β -D-galaktopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- α -D-glukopyranosy a β -D-galaktopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -D-glukopyranosy
 - monohydrát β -D-galaktopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- α -D-glukopyranosy
- Empirický vzorec:**
- $C_{12}H_{22}O_{11}$ (anhydrát)
 - $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$ (monohydrát)
- Molekulová hmotnost:**
- 342,30 (anhydrát)
 - 360,31 (monohydrát)

Strukturální vzorec: ¹³⁾



2.2.2. Vlastnosti laktózy

Laktóza je bílý nebo téměř bílý krystalický prášek, který je snadno, ale pomalu rozpustný ve vodě, prakticky nerozpustný v lihu 96%.

Je bez zápachu a má slabě nasládlou chuť. Stupeň sladkosti činí u α -laktózy přibližně 15% sladkosti sacharózy, kdežto β -laktóza je sladší než α -forma.

Teplota tání:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 201-202°C u monohdrátu α-laktózy ▪ 223°C u anhydrátu α-laktózy ▪ 252,2°C u anhydrátu β-laktózy
Sypný úhel:	▪ 31 – 47° podle velikosti částic
Zdánlivá hustota:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1,540 g/cm³ u monohdrátu α-laktózy ▪ 1,589 g/cm³ u anhydrátu β-laktózy
Sypná hustota:	▪ 0,34 – 0,80 g/cm ³
Setřasná hustota:	▪ 0,41 – 0,95 g/cm ³
Skutečná hustota:	▪ 1,552 g/cm ³
Hydrokopicita:	▪ monohdrát laktózy je stabilní na vzduchu a není ovlivněn vlhkostí při pokojové teplotě. Avšak amorfni forma v závislosti na charakteru sušení může být ovlivněna vlhkostí a konvertována na monohdrát.
Obsah vlhkosti:	▪ anhydrát laktózy obsahuje do 1% vody a monohdrát laktózy přibližně 4,5 – 5,5 % krystalické vody.

2.2.3. Výroba laktózy ¹⁴⁾

Laktóza je přírodní disacharid tvořený galaktózou a glukózou, který je obsažen v mléce většiny savců. Pro průmyslové účely se laktóza získává ze syrovátky kravského mléka po odstranění mléčného tuku a kaseinu. Kravské mléko obsahuje 4,4 – 5,2 % laktózy, což je asi 38 % sušiny.

SYROVÁTKA



pH nastaveno na 6,2

zahřátí k varu, neutralizace pomocí Na_2CO_3

filtrace / centrifugace

zahuštění k varu



SUROVÝ CUKR



krystalizace

různé čisticí postupy



VLHKÝ CUKR



sušení, mletí, plnění

Surový cukr představuje monohydrát α -laktózy, který je získáván ze syrovátky zahuštěním, částečným odpařením a krystalizací. Pro výrobu farmaceuticky používaných druhů je surový cukr následně přečištěn rekrystalizací. V závislosti na teplotě krystalizace se získávají odlišné typy laktózy. Krystalizací z přesyceného roztoku pod teplotou $93,5\text{ }^\circ\text{C}$ je vyráběna α -laktóza, kdežto β -laktóza krystalizuje z roztoku nad touto teplotou.

Komerčně dostupná β -laktóza obsahuje obvykle 70% β -formy a 30% α -formy. α -laktóza se používá jako monohydrát, ale existují i bezvodé formy, které mohou být hygroskopické. Pro přípravu těchto nestabilních hygroskopických forem je nutné použít speciální metody sušení. Avšak takto zpracovaná laktóza není prakticky používána a ani není běžně dostupná.

Monohydrát α -laktózy je též připravován speciálními metodami, čímž se zvyšuje jeho lisovatelnost oproti druhům připraveným běžnými metodami. Amorfni a skelná forma laktózy je v laktóze přítomna jen tehdy, je-li sušena rozprašováním suspenze nebo lyofilizována. Tento nekystalický podíl rovněž způsobuje zlepšení lisovatelnosti.

2.2.4. Inkompatibility laktózy

Mezi laktózou a sloučeninami s primární aminoskupinou se uplatňuje Maillardův typ kondenzační reakce, která vede k hnědavě zbarvenému produktu. Tato reakce se častěji vyskytuje u amorfni formě než u krystalické laktózy. Sprejově sušený materiál, který obsahuje kolem 10% amorfni formy, je tedy náchylný k barevné změně. Tato reakce je katalyzována bázemi, proto použití alkalických mazadel proces urychluje. U laktózy se může vyvinout žlutohnědé zbarvení i v nepřítomnosti aminů, především u sprejově sušeného materiálu, kde je zřejmě příčinou tvorba 5-hydroxymethyl-2-furfuralu.

Laktóza je inkompatibilní s aminokyselinami, aminofylinem a amfetaminem.¹⁰⁾

2.2.5. Nežádoucí účinky laktózy

Alergie na mléčný cukr - laktózu, tzv.laktózová intolerance začíná již s narozením. Nejedná se o "klasickou" potravinovou alergii, ale přesnější je označení - metabolická porucha štěpení mléčného cukru. Tato porucha je vrozená. Jedná se o obdobné onemocnění jako např. celiakie, kdy organismus reaguje na gluten obsažený v obilných slupkách.

Nemoc vzniká proto, že ve střevě chybí enzym laktáza, který má na starosti štěpení mléčného cukru. Po požití se cukr pomocí enzymu nerozštěpí a organismus na něj tudíž reaguje jako na cizorodou látku.¹⁵⁾

Pokud laktóza není trávena dochází k abdominálním křečím, průjmům, dystenzi a flatulenci. Tyto symptomy jsou způsobeny osmotickým efektem neabsorbované laktózy, která zvětšuje množství vody a sodíku ve střevě. Neabsorbovaná laktóza je pak

v tlustém střevě fermentována střevní flórou, která produkuje plyny, jenž způsobují abdominální distenzi a dyskomfort.

U osob tolerujících laktózu se v tenkém střevě pomocí enzymu laktázy hydrolyzuje laktóza na glukózu a galaktózu, které jsou potom absorbovány. V případě intravenózní aplikace je laktóza vyloučena v nezměněné formě.

U novorozenců je enzymu laktázy dostatek, ale množství velmi rychle klesá. Malabsorpce laktózy se tedy může objevit ve velmi raném věku 4 – 8 let a také je výrazná etnická specifita.

Průkaz intolerance laktózy

Laktózový toleranční test je nepřímým měřením aktivity intestinální laktázy, enzymu kartáčového lemu enterocytu, který hydrolyzuje laktózu na glukózu a galaktózu. Laktózový test pro diferenciální diagnostiku laktózové nesnášenlivosti se klasicky prováděl hodnocením hladiny glykemie za 15 – 30 – 60 a 90 minut po perorálním podání 50 g laktózy v 500 ml vody. Průkazem deficitu laktázy je vzestup glykemie o méně než 1 mmol/l. Laktózový test lze dnes hodnotit moderními, neinvazivními, dechovými testy, a to jak H₂ testem, kdy ve vydechovaném vzduchu stoupá koncentrace vodíku následkem bakteriálního rozkladu nerozštěpené laktózy v tlustém střevě, tak detekcí uhlíku ¹³C po podání značené ¹³C-laktózy. Ekonomicky výhodným testem je podání 50 g laktózy obohacené uhlíkem ¹³C, izolované z mléka krav vykrmovaných rostlinami s vysokým obsahem uhlíku ¹³C. Velmi přesné výsledky poskytuje kombinovaná metoda ¹³C/H₂-laktózový test, kdy je hodnoceno enzymatické štěpení laktózy (markerem je ¹³C uhlík) a současně jako korekce motility, pasáže, je použito bakteriálního štěpení v tlustém střevě (markerem je H₂), případně stanovení dvou stabilních izotopů v plazmě. ¹⁶⁾

Nižší dávky laktózy způsobují méně nežádoucích účinků. Pokud je laktóza přijímána s ostatní potravou, je lépe tolerována. Důvodem je existence podstatné části populace s laktózovou malabsorpcí, která může trávit normální množství laktózy, např. v mléku, bez rozvoje významných nežádoucích účinků.

Ačkoliv množství přijaté laktózy jako pomocné látky v perorálních lékových formách je menší než při konzumaci potravy, byly po podání farmaceutických přípravků obsahujících laktózu zaznamenány případy léky navozeného průjmu z důvodu laktózové intolerance.

2.2.6. Stabilita a uchovávání laktózy

Během skladování se může u laktózy objevit hnědé zbarvení. Tato reakce je urychlena zahříváním a vlhkostí. Čistota různých laktóz může kolísat a stupeň zbarvení se stává důležitým, jde-li o výrobu bílých tablet. Barevná stabilita je rovněž odlišná u různých druhů laktóz. Relativní vzdušná vlhkost vyšší než 80% může zapříčinit výskyt plísní. Z nenasycených roztoků β -laktózy dlouhodobým stáním precipitují krystaly α -laktózy.

Laktóza by měla být skladována v dobře uzavřených nádobách na chladném a suchém místě.

2.2.7. Použití laktózy

Ve farmaceutické technologii nachází laktóza velmi široké uplatnění jako pomocná látka a to především v oblasti tuhých lékových forem. Používá se jako plnivo nebo diluent u tablet.^{17,18)} Lze ji využít jak při vlhké granulaci,¹⁹⁾ tak při přímém lisování.¹⁰⁾ Laktóza se používá jako bezvodá, hydrát nebo aglomerovaná. Aglomerovaná laktóza má lepší tokové a pojivové vlastnosti, protože aglomeráty mají kulovitý tvar. V kombinaci s mikrokrystalickou celulózą je vhodná pro přímé lisování.⁴⁾

Ve styku s mnoha léčivy je velmi stálá, tablety z mléčného cukru se dobře rozpadají a léčivo se rychle uvolňuje.⁹⁾

Dále se laktóza používá jako nosič u lyofilizovaných lékových forem, u retardovaných přípravků²⁰⁾ u aerodisperzí určených k inhalaci (Symbicort).²¹⁾ Sterilizovaná laktóza se dále využívá jako základ pro antibiotické zásypy,²²⁾ pro vakcíny²³⁾ a samozřejmě jako přísada do kojenecké výživy.

Různé druhy laktózy vykazují odlišné fyzikální vlastnosti, což umožňuje výběr nejvhodnějšího materiálu pro konkrétní použití. Například jemnější druhy se používají pro vlhkou granulaci, neboť umožňují lepší smísení s jinými složkami receptury a tím efektivnější využití pojiva. Volba konkrétního druhu laktózy závisí na typu lékové formy, která má být vyrobena.

Přímo lisovatelné druhy laktózy umožňují výrobu tablet obsahující malé množství léčivé látky bez předchozí granulace. Oproti krystalické a práškové laktóze se tento druh vyznačuje lepší sypností i lisovatelností a je tvořen sprejově sušenými laktózami, které obsahují speciálně připravený monohydrát α -laktózy s malým podílem amorfni formy. Amorfni laktóza zlepšuje lisovatelnost laktózy. Jiné speciálně vyrobené druhy laktózy pro přímé lisování neobsahují amorfni formu, ale mohou obsahovat skelné nebo slinuté oblasti, jež také zlepšují lisovatelnost.

Přímo lisovatelné druhy se mohou kombinovat s mikrokrystalickou celulózu nebo škrobem, což obvykle vyžaduje přítomnost mazadla, např. 0,5% stearanu hořečnatého. Použití přímo lisovatelných druhů laktózy dodává tabletám vyšší pevnost než v případě použití standardní laktózy. Koncentrace laktózy obvykle užívaná v těchto recepturách se pohybuje od 65 – 85 %. Může být použito i nižší množství sprejově sušené laktózy, ale jen když je nahrazeno pregelatinizovaným škrobem.⁹⁾

2.2.8. Druhy laktózy

Laktóza existuje ve dvou izomerních formách, α a β , a může být krystalická nebo amorfni. Krystalická α – laktóza se vyskytuje v podobě anhydrátu a monohydrátu, naproti tomu krystalická β – laktóza pouze v bezvodé formě. Čistá amorfni laktóza se komerčně nevyužívá a je obecně přítomna v různých množstvích v upravených formách laktózy.

Monohydrát α – laktózy může být zpracován pomocí dehydratace na bezvodou formu α – laktózy nebo sušením rozprášením na sprejově sušenou formu nebo granulací na aglomerovanou formu. Všechny tyto typy mají odlišné vlastnosti.

2.2.8.1. Monohydrát α – laktózy

Monohydrát α – laktózy obsahuje jednu molekulu vody, což odpovídá 5 % krystalické vody. Toto plnivo se obvykle používá v práškové formě pro výrobu tablet cestou vlhké granulace. Z důvodu dobré sypnosti mohou být pro přímé lisování použity hrubé, pravidelné a odsítované krystalické frakce monohydrátu α – laktózy.²⁴⁾ Ve srovnání s ostatními plnivy – pojivy má poměrně slabé pojivové vlastnosti. V praxi se

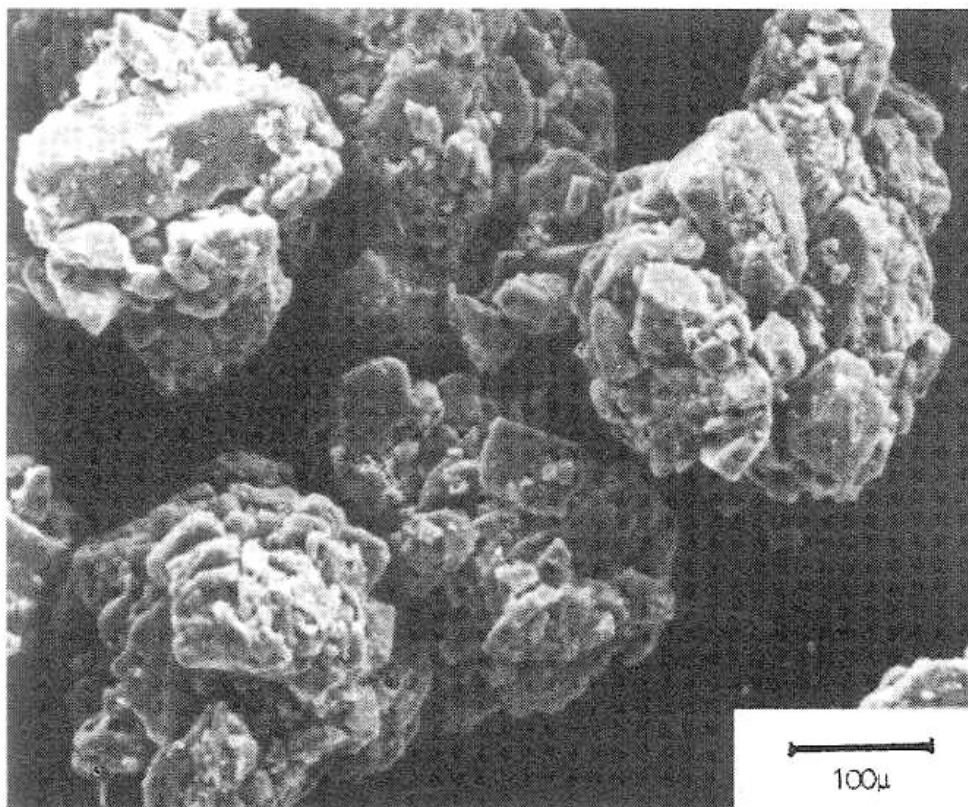
monohydrát α – laktózy velmi často používá v kombinaci s mikrokrytalickou celulórou, což zkracuje dobu rozpadu a zvětšuje pevnost tablet.

Zobrazení částic monohydrátu laktózy získaných různou technikou je znázorněno na obrázku 1, obrázku 2 a na obrázku 3.

Obrázek 1: Monohydrát laktózy (vyroben firmou Meggle GmbH, Německo)

Excipient: Lactose monohydrate (*Tablettose*)

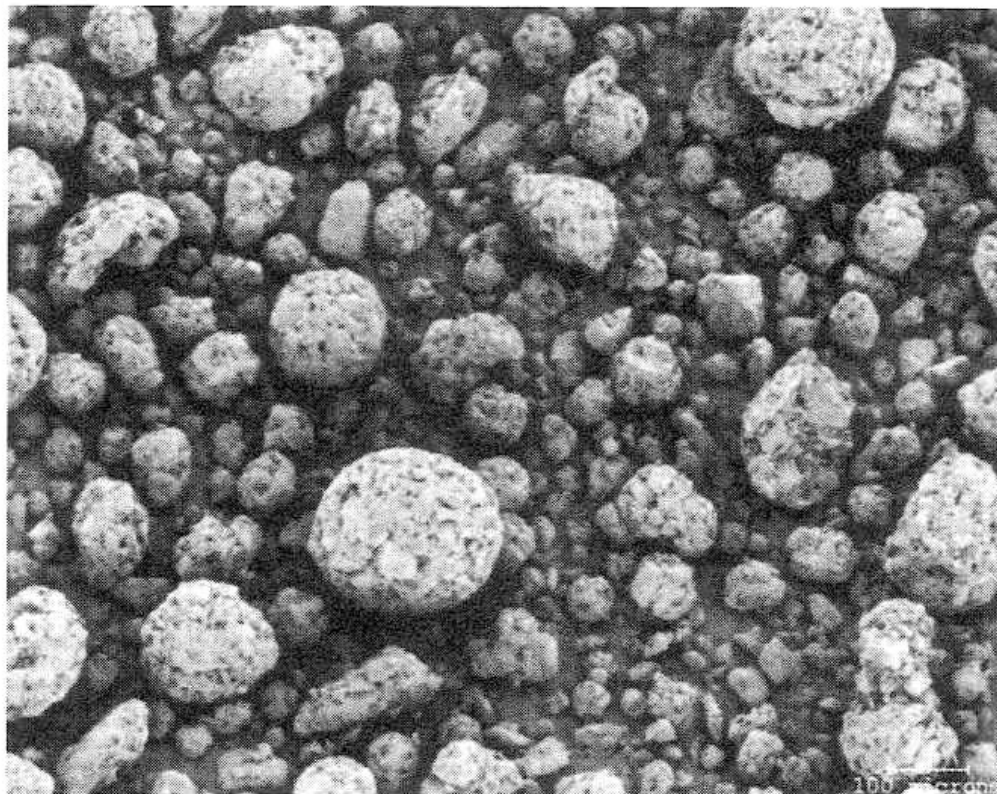
Manufacturer: Meggle GmbH



Obrázek 2: *Sprejem sušený monohdrát laktózy*

Excipient: Super-Tab spray dried Lactose monohydrate

Magnification: 100×



Obrázek 3: Monohydrát laktózy (vyroben Quest International Inc, Velká Británie) ¹³⁾

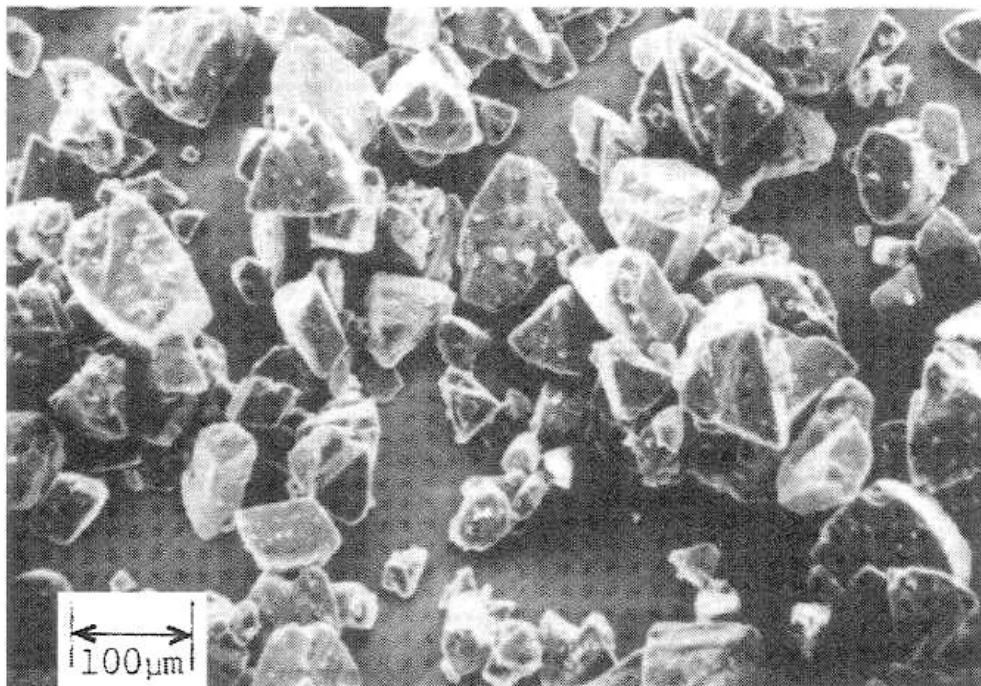
Excipient: Lactose monohydrate (*Lactose monohydrate 60S*)

Manufacturer: Quest International Inc (Sheffield Products)

Lot No.: 58A-13 (9 NJ 16)

Magnification: 120×

Voltage: 20 kV



2.2.8.2. Anhydrát α -laktózy

Pojivová schopnost monohydrátu α – laktózy se zvyšuje dehydratací krystalů termickou nebo chemickou cestou. V průběhu dehydratace dochází k tvorbě agregátů bezvodé α – laktózy z jednotlivých krystalů monohydrátu α – laktózy. Anhydrát α -laktózy se velmi zřídka používá samostatně při přímém lisování z důvodu nevyhovující rozpadavosti tablet, a proto je běžná jeho kombinace s Avicelm. ⁹⁾

2.2.8.3. Anhydrát β - laktózy

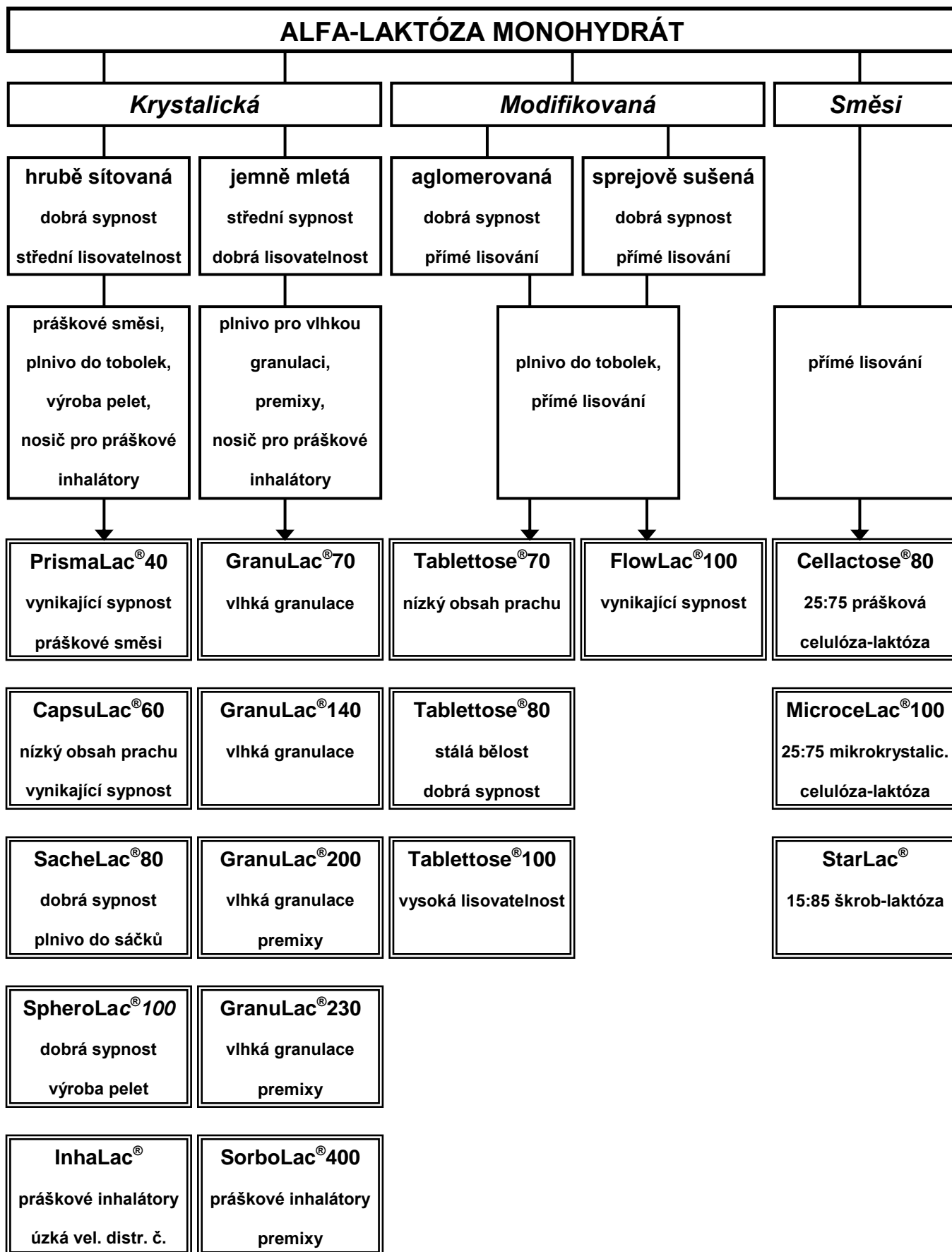
Anhydrát β – laktózy je tvořen aglomeráty jemných krystalů, které vznikají sušením rozprášeného roztoku monohydrátu α – laktózy a následným síťováním. Komerční produkty obsahují asi 80 % anhydrátu β -laktózy a zbytek je anhydrát α -laktózy. Obsah vody je menší než 0,5 %. Anhydrát β -laktózy je určen pro přímé lisování a není hygroskopický, takže je ideální pomocnou látkou pro léčiva citlivá na vlhkost. ²⁵⁾

2.2.8.4. Sprejově sušená α -laktóza

Sprejově sušený monohydrát α -laktózy se vyrábí pod názvem Super-Tab (viz obrázek 2) a je určen speciálně pro přímé lisování. V tabletách se většinou používá v 15 % koncentraci. Komerčně dostupné produkty sprejově sušené laktózy obsahují 15 – 20 % amorfni laktózy a 80 – 85 % monohydrátu α -laktózy. Super-Tab má malou citlivost na účinek mazadel. ⁹⁾

2.2.8.5. Aglomerovaná laktóza

Granulací monohydrátu α -laktózy se zlepšují jeho pojivové vlastnosti. Tablettosa[®], vyráběná firmou Meggle (viz obrázek 1), je téměř zcela tvořena aglomeráty krystalů monohydrátu α -laktózy a neobsahuje žádnou amorfni laktózu. Její dobrá sypnost je poněkud negativně ovlivněna rozsahem velikostní distribuce částic a vysokým podílem jemných částeček. ²⁶⁾

2.2.9. Typy laktózy vyráběné firmou Meggle ²⁷⁾

2.2.9.1. Tablettose® 70/80/100

Tablettose® je obchodní značka pro aglomerovanou laktózu, která byla speciálně vyvinuta pro přímé lisování. U tohoto druhu je ideálně využito spojení dobré sypnosti hrubozrnné laktózy a dobré lisovatelnosti jemně mleté laktózy.

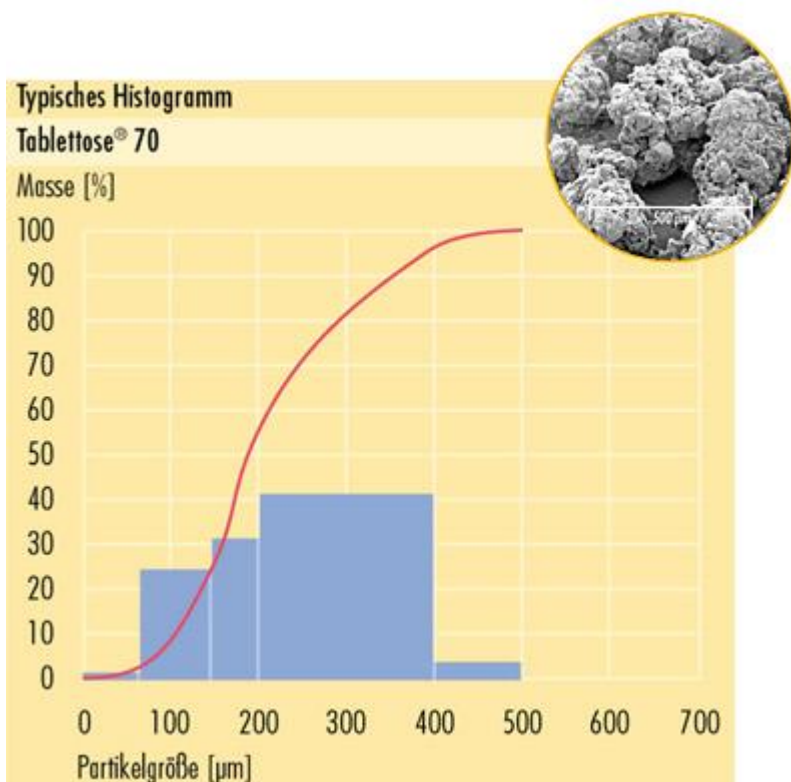
Výhodné vlastnosti:

- pro vysoký podíl krystalické formy monohydrátu α -laktózy je vysoce stabilní a nehygroskopická
- struktura částic, bělost a vzhled podobný cukru je ideální pro výrobu sladidel
- na rychlý rozpad tablet má příznivý vliv velký povrch částic
- dobrá sypnost umožňuje snadné a ekonomické plnění tobolek
- bělost pomocné látky umožňuje výrobu čistě bílých tablet

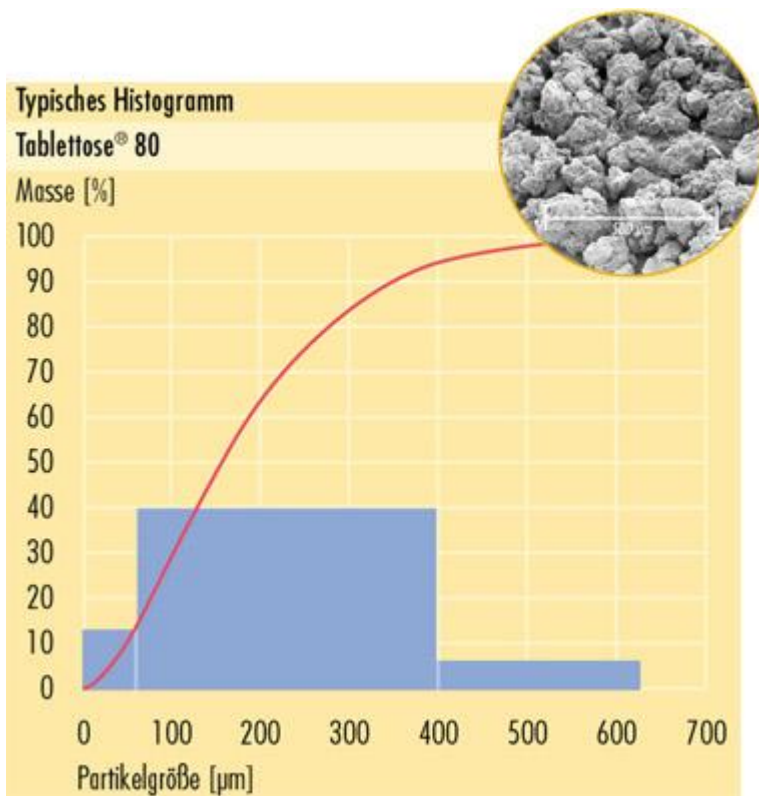
Velikostní distribuce částic:

Tablettose®	70	80	100
Velikostní distribuce částic	< 63 μm max. 6% < 200 μm 30 -75 % < 500 μm min. 98 %	< 63 μm max. 20% < 180 μm 40 -75 % < 400 μm min. 85 % < 630 μm min. 97 %	< 63 μm max.25% <250 μm 60-90 % < 500 μm min.96 %
Sypná hustota	0,50 [g/ml]	0,57 [g/ml]	0,54 [g/ml]
Setřasná hustota	0,62 [g/ml]	0,72 [g/ml]	0,74 [g/ml]

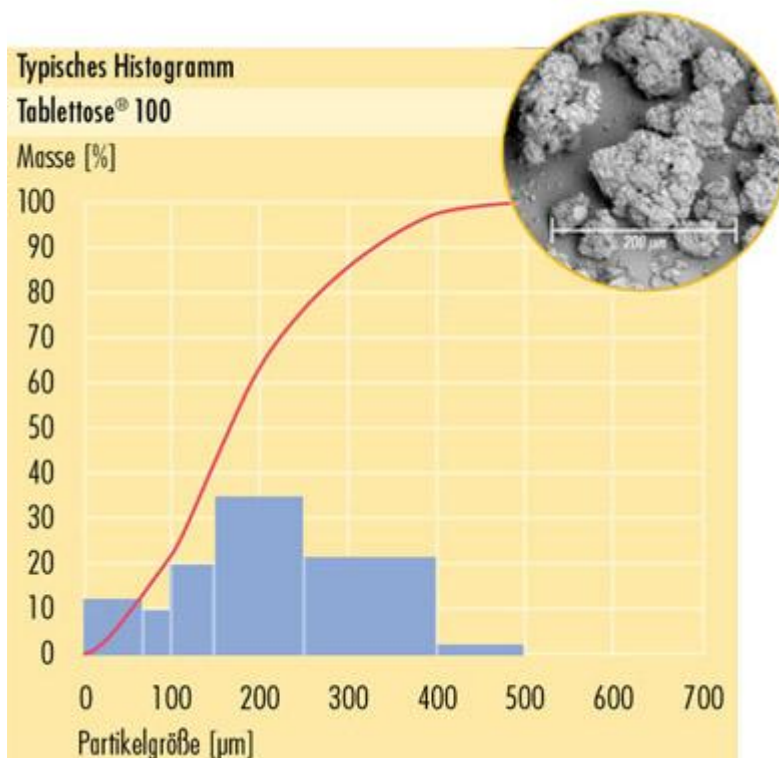
Histogram velikostní distribuce částic: *Tablettose*[®] 70



Histogram velikostní distribuce částic: *Tablettose*[®] 80



Histogram velikostní distribuce částic: *Tablettose*[®] 100



Sypnost:

- je velmi dobrá a neovlivňuje ji ani smíchání s méně sypnými látkami

Lisovatelnost:

- tablety mají vynikající pevnostní stabilitu (*Tablettose*[®] 100 se vyznačuje ještě vyšší v porovnání s *Tablettose*[®] 70 a *Tablettose*[®] 80), což je nezbytné pro konstantní rozpad tablet a uvolnění léčiva

Použití:

- přímé lisování
- plnivo do tobolek
- šumivé tablety
- výroba sladidel

2.2.9.2. FlowLac® 100

FlowLac® 100 je sprejově sušený monohydrát α -laktózy, který je určen pro přímé lisování a který má vynikající sypnost s výjimečnou pevností.

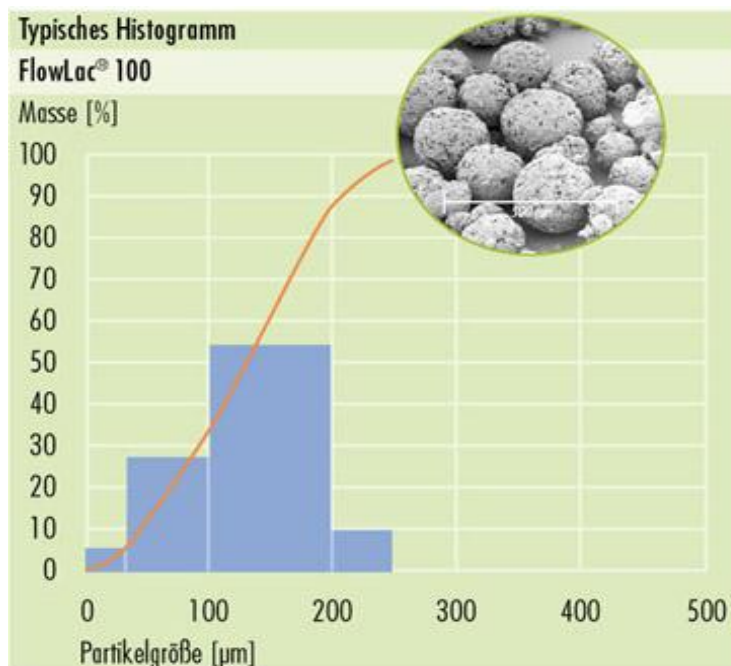
Výhodné vlastnosti:

- porézní povrch částic poskytuje dobrou adhezi účinných látek, což zajišťuje vysokou obsahovou jednotnost
- vynikající pevnosti tablet je dosaženo pomocí sušení rozprašením
- dobrá rozpustnost ve vodě vede k rychlému rozpadu tablet
- příjemná chuť je vhodná pro výrobu žvýkacích tablet
- vynikající sypnost

Velikostní distribuce částic:

- | | |
|---------------------|----------|
| < 32 μm | max. 10% |
| < 100 μm | 25 - 45% |
| < 200 μm | min. 80% |
- sypný úhel: 28°
 - sypná hustota: 0,62 g/ml
 - setřásná hustota: 0,72 g/ml

Histogram velikostní distribuce částic: FlowLac® 100



Sypnost:

- z důvodu kulatého tvaru částic a vzhledem k příznivé velikostní distribuci částic má FlowLac®100:
 - vynikající sypnost
 - dobré plnění matric
 - bezproblémové vysokorychlostní tabletování
 - vysokou hmotnostní stálost

Lisovatelnost:

- vynikající pevnost poskytuje:
 - nejnižší možné strojové namáhání
 - minimální tendenci víčkování tablet
 - vliv doby skladování na pevnost tablet je nízký

Použití:

- žvýkáci tablety
- šumivé tablety
- plnivo do tobolek

2.2.9.3. Cellactose® 80

Cellactose® 80 je fluidně sušená směs obsahující 75 % monohydrátu α -laktózy a 25% práškové celulózy v sušině. Tato směs je určena speciálně pro přímé lisování a je zde využito spojení plnicích a pojících vlastností obou pomocných látek k zajištění lepší tabletovací výkonnosti při nižších nákladech.

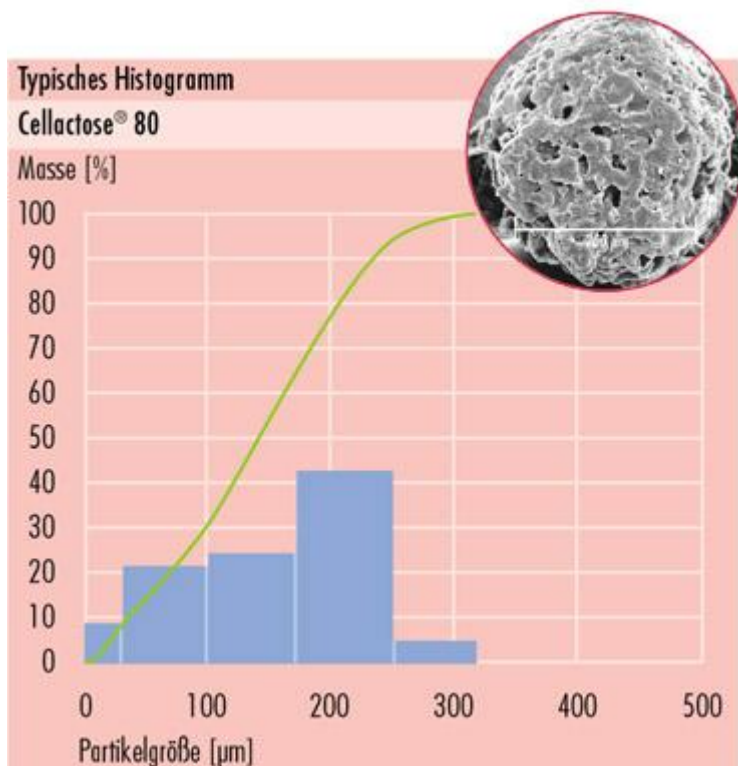
Výhodné vlastnosti:

- dobrá sypnost zajišťuje vysokou hmotnostní jednotnost při různých rychlostech tabletování
- nízká tendence separování způsobuje vysokou obsahovou stálost
- vytváří ideální povrch tabletových jader pro snadné a ekonomické potažení
- vynikající soudržnost umožňuje lisování i špatně lisovatelných látek
- má nižší obsah vody než směsi mikrokrytalické celulózy a laktózy
- příjemná chuť a vysoká bělost je vhodná pro žvýkací tablety

Velikostní distribuce částic:

- < 32 μm ... max. 20 %
- < 160 μm ... 35-65 %
- < 200 μm ... min. 80 %
- sypný úhel: 32 - 35°
- sypná hustota: 0,38 g/ml
- setřasná hustota: 0,50 g/ml

Histogram velikostní distribuce částic: Cellactose® 80



Sypnost:

- Cellactose® 80 má lepší sypnost v porovnání se směsí 75 % fluidně sušené laktózy a 25 % práškové celulózy

Lisovatelnost:

- Cellactose® 80 poskytuje stejnou nebo lepší soudržnost než směs komerčně dostupné přímo lisovatelné laktózy a mikrokrystalické celulózy typu 102

Použití:

- rostlinné přípravky
- žvýkácí tablety
- minerální přípravky
- výroba jader pro potahování

2.2.9.4. MicroceLac[®]100

MicroceLac[®]100 je sprejově sušená směs obsahující 75 % monohydrátu α -laktózy a 25 % mikrokrystalické celulózy v sušině. Spojení plnicích a pojivových vlastností obou pomocných látek poskytuje lepší tabletovací výkonnost při nižších nákladech.

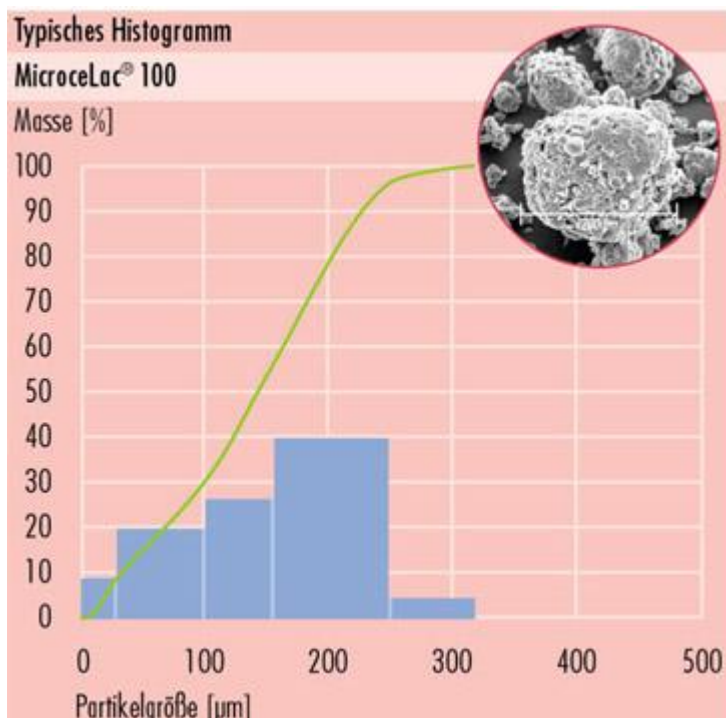
Výhodné vlastnosti:

- nízká tendence usazování poskytuje konstantní sypnost pro bezproblémové tabletování
- vynikající soudržnost a sypnost umožňuje výrobu vysokodávkových přípravků
- fixní poměr laktóza/mikrokrystalická celulóza vede ke konstantní pevnosti tablet
- hmotnostní a pevnostní jednotnost umožňuje zvýšení rychlosti tabletování

Velikostní distribuce částic:

- < 32 μm ... max. 15 %
- < 160 μm ... 45 -70 %
- < 250 μm ... min. 90 %
- sypný úhel: 34°
- sypná hustota: 0,50 g/ml
- setřásná hustota: 0,61 g/ml

Histogram velikostní distribuce částic: MicroceLac® 100

**Sypnost:**

MicroceLac® 100 má lepší sypné vlastnosti v porovnání se směsí sprejově sušené laktózy a mikrokrystalické celulózy, což vede ke:

- zlepšení hmotnostní jednotnosti
- zvýšení rychlosti tabletování

Lisovatelnost:

MicroceLac® 100 vytvořil nový standard v soudržnosti, je vyšší ve srovnání se směsí fluidně sušené laktózy a mikrokrystalické celulózy typu 102, což vede k:

- nižšímu strojovému namáhání
- spolehlivému lisování při různých rychlostech

Použití:

- výroba malých tablet
- minerální přípravky
- vysokodávkové receptury
- přípravky se špatně sypnými látkami

2.2.9.5. StarLac®

StarLac® je sprejově sušená směs obsahující 85 % monohydrátu α -laktózy a 15 % kukuřičného škrobu v sušině. Tato směs je určena pro přímé lisování a slučuje vynikající sypnost s dobrým rozpadem tablet.

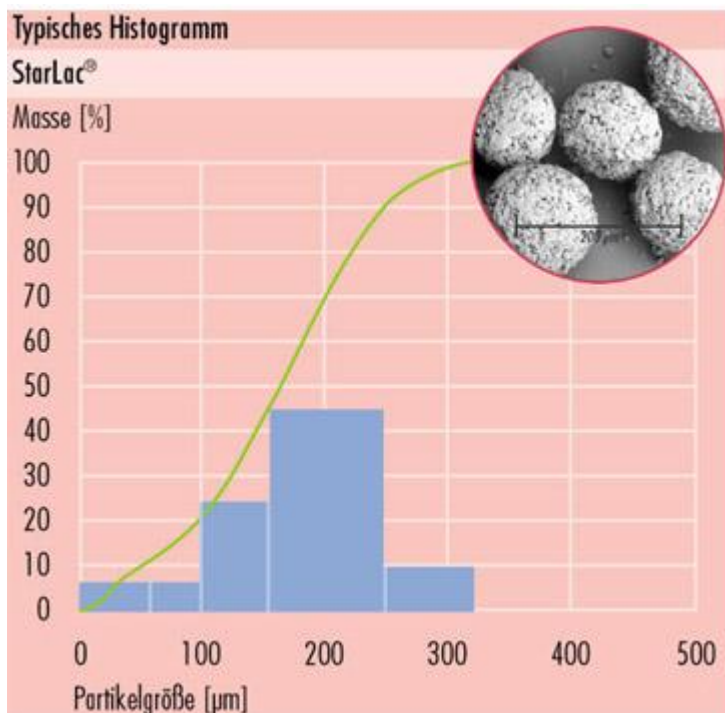
Výhodné vlastnosti:

- vynikající sypnost poskytuje vysokou hmotnostní jednotnost při různých rychlostech tabletování
- vynikající pevnosti tablet je dosaženo pomocí sušení rozprášením
- optimální rozpad tablet
- vynikající skladovací stálost

Velikostní distribuce částic:

- < 32 μm ... max. 7 %
- < 63 μm ... 14 %
- < 100 μm ...21 %
- < 160 μm ...45 %
- < 250 μm ...90 %
- < 315 μm ...100 %
- sypný úhel: 30°
- sypná hustota: 0,57 g/ml
- setřásná hustota: 0,68 g/ml

Histogram velikostní distribuce částic: StarLac®



Rozpadavost:

- StarLac® má vynikající rozpadavost, takže množství rozvolňovadla může být sníženo nebo se dokonce vůbec nemusí přidávat

Soudržnost:

- StarLac® je vhodný pro přímé lisování, protože má vynikající soudržnost

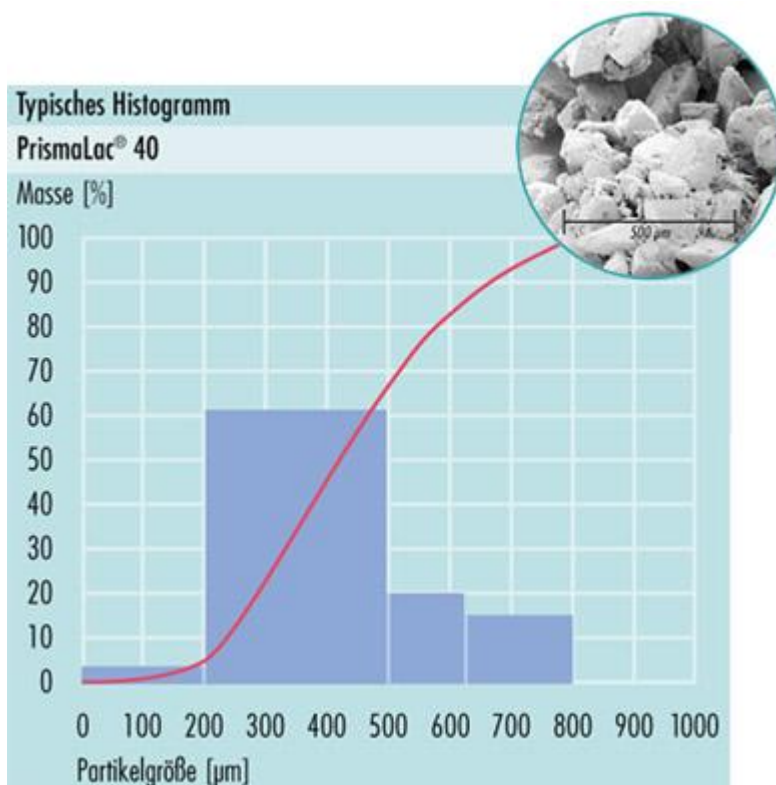
Použití:

- pro přímé lisování
- nízkodávkové receptury
- plnivo do tobolek
- výroba jader pro potahování
- homeopatické přípravky

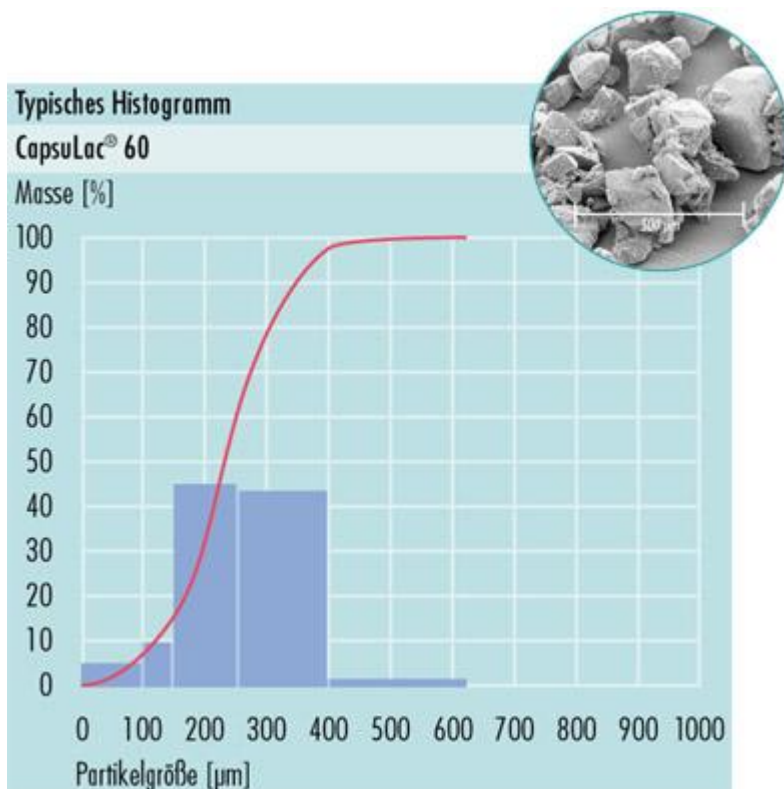
2.2.9.6. Ostatní typy laktózy

Typy laktózy	PrismaLac® 40	CapsuLac® 60	SacheLac® 80
Velikostní distribuce částic	< 200 µm max. 10% < 800 µm min. 97 %	< 100 µm max. 10% < 250 µm 40 - 70 % <400 µm min. 90% < 630 µm min. 97 %	< 100 µm max. 20% < 400 µm min. 98 %
Sypná hustota	0,47 [g/ml]	0,59 [g/ml]	0,60 [g/ml]
Setřasná hustota	0,54 [g/ml]	0,70 [g/ml]	0,71 [g/ml]
Použití	práškové směsi	plnivo do tobolek práškové směsi triturace	plnivo do tobolek práškové směsi triturace

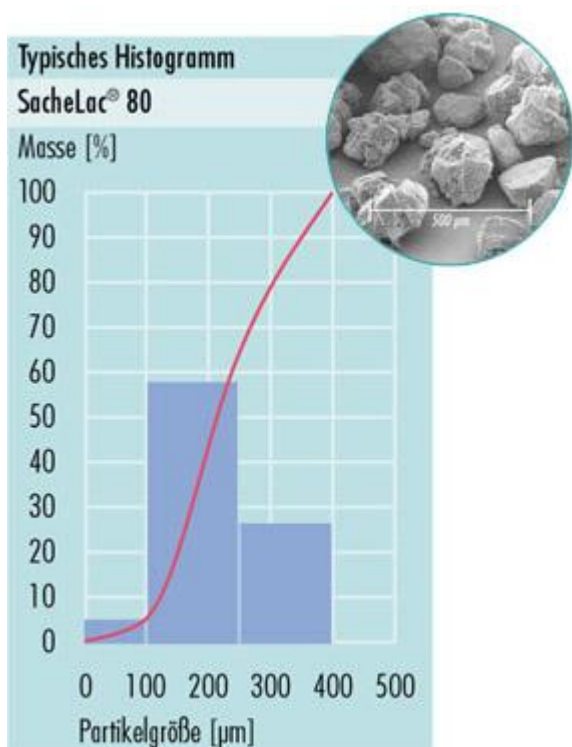
Histogram velikostní distribuce částic: PrismaLac® 40



Histogram velikostní distribuce částic: CapsuLac® 60

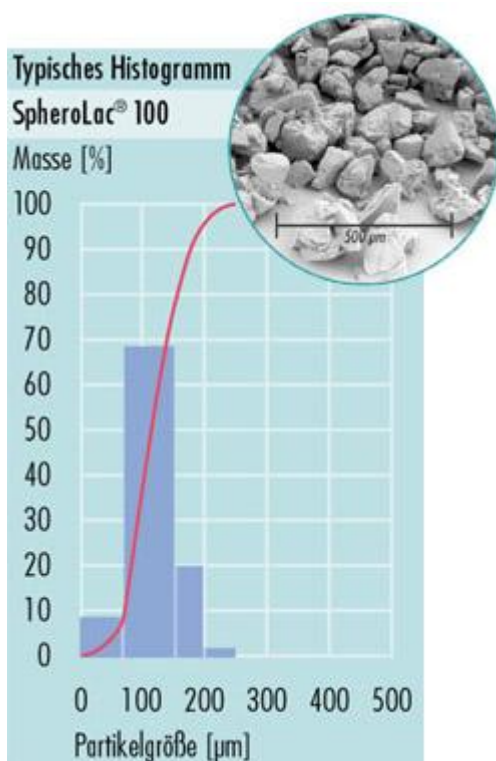


Histogram velikostní distribuce částic: SacheLac® 80

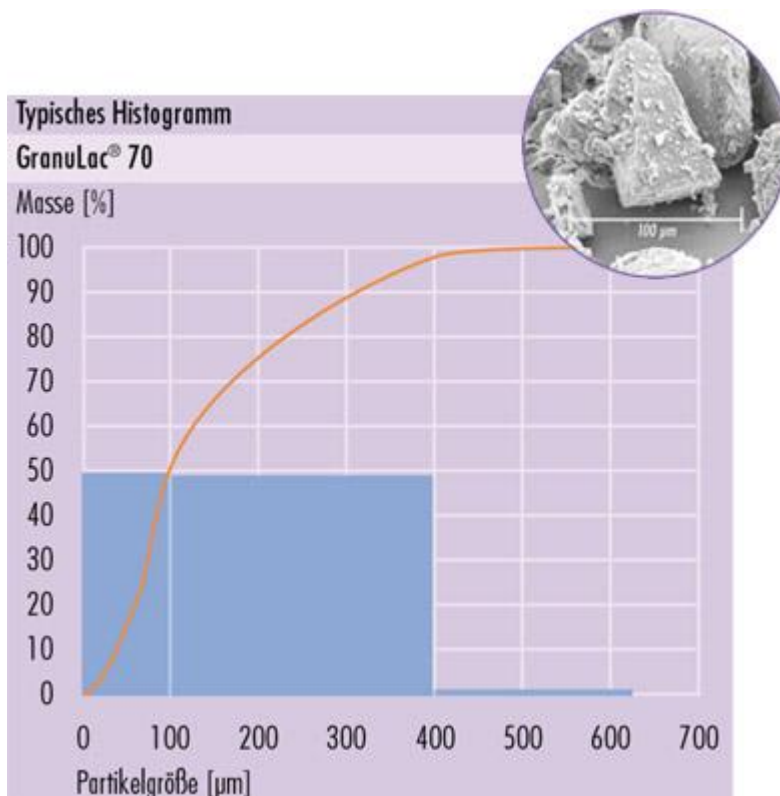


Typy laktózy	SpheroLac [®] 100	GranuLac [®] 70	GranuLac [®] 140
Velikostní distribuce částic	< 63 μm max. 20% < 200 μm min. 75 %	< 100 μm 40 - 60 % < 400 μm min. 95 %	< 32 μm max. 40% < 100 μm min. 80 %
Sypná hustota	0,68 [g/ml]	0,71 [g/ml]	0,66 [g/ml]
Setřasná hustota	0,84 [g/ml]	0,90 [g/ml]	0,89 [g/ml]
Použití	výroba pelet triturace práškové směsi	vlhká granulace	vlhká granulace

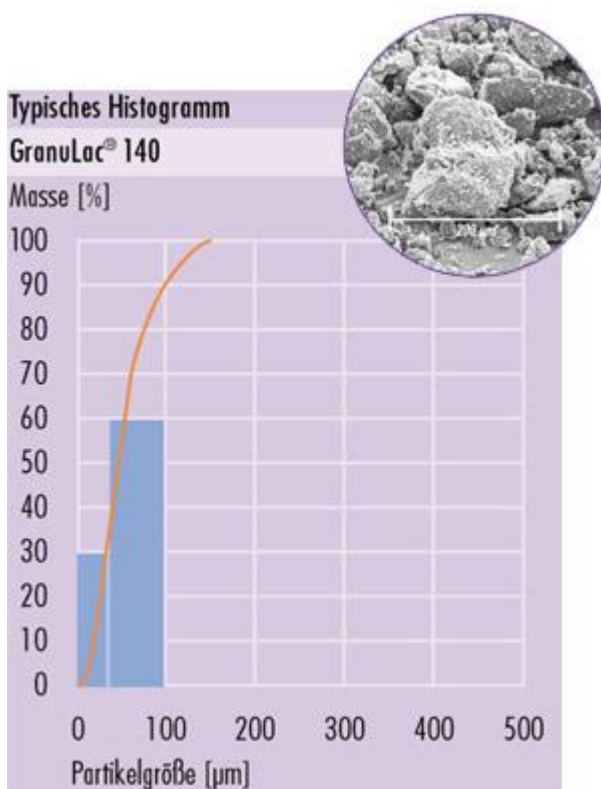
Histogram velikostní distribuce částic: SpheroLac[®]100



Histogram velikostní distribuce částic: GranuLac® 70

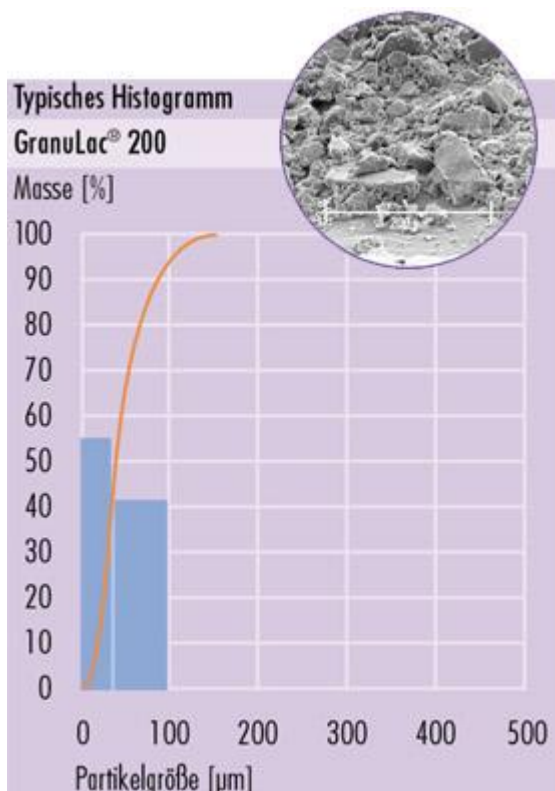


Histogram velikostní distribuce částic: GranuLac® 140

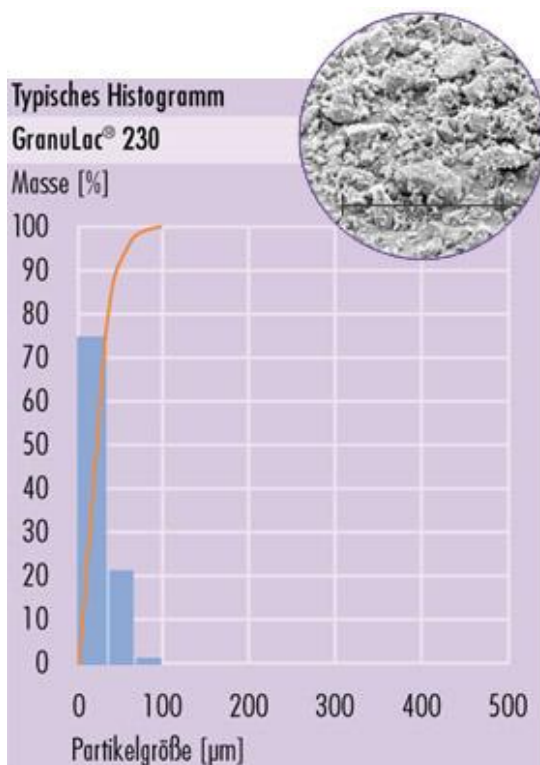


Typy laktózy	GranuLac [®] 200	GranuLac [®] 230	SorboLac [®] 400
Velikostní distribuce částic	< 32 μm 45 - 75% < 100 μm min. 90 %	< 63 μm min. 90 %	< 32 μm min. 90 %
Sypná hustota	0,53 [g/ml]	0,46 [g/ml]	0,35 [g/ml]
Setřasná hustota	0,80 [g/ml]	0,76 [g/ml]	0,78 [g/ml]
Použití	vlhká granulace premixy tekuté přípravky	vlhká granulace premixy tekuté přípravky	premixy prášky ochucovadlo

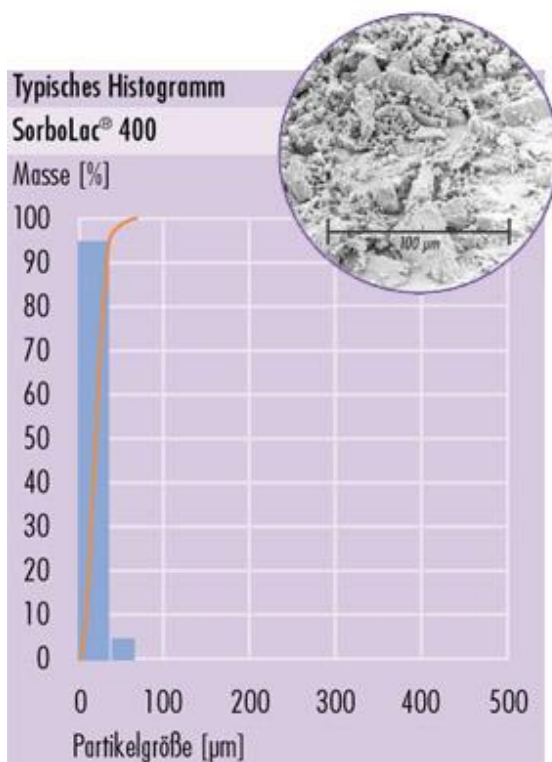
Histogram velikostní distribuce částic: GranuLac[®] 200



Histogram velikostní distribuce částic: GranuLac[®] 230

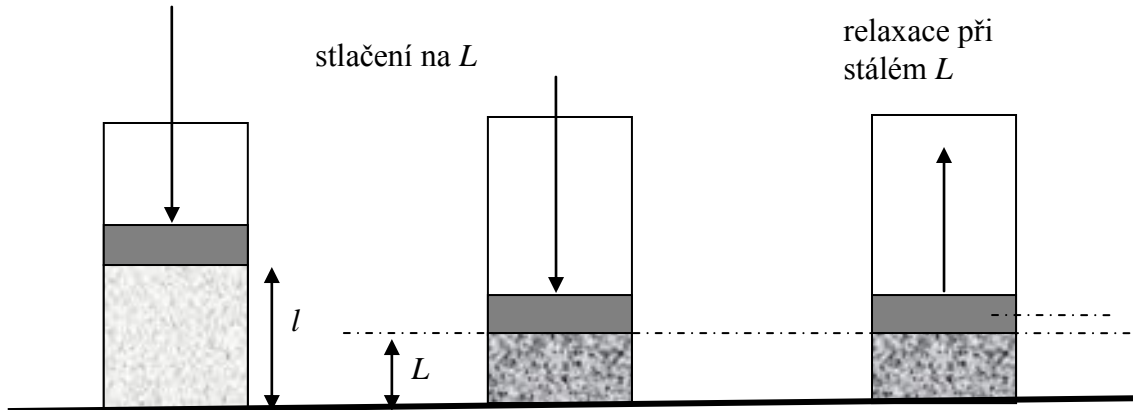


Histogram velikostní distribuce částic: SorboLac[®] 400



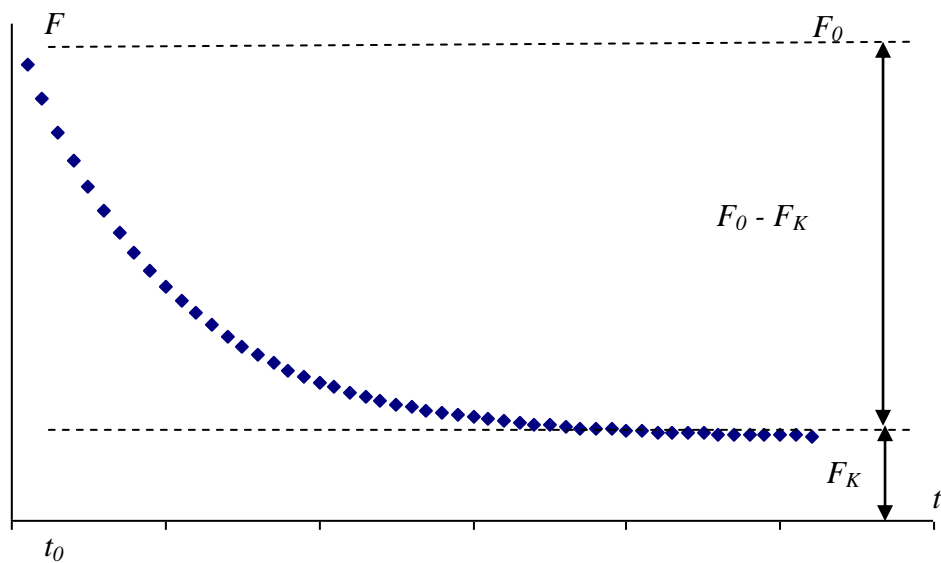
2.3. Proces lisování tablet z pohledu změn plasticity ²⁸⁾

Obrázek 4: Průběh měření



Píst stlačuje materiál, během lisování se mění délka vzorku. V čase t_0 je dosaženo velikosti výlisku L . Od tohoto okamžiku se udržuje L na konstantní hodnotě a měří se síla F . Po uvolnění (výlisek se ponechá rozepnout při nulové síle) se jeho velikost zvětší o Δl .

Obrázek 5: Závislost síly na čase v relaxaci, kvalitativně

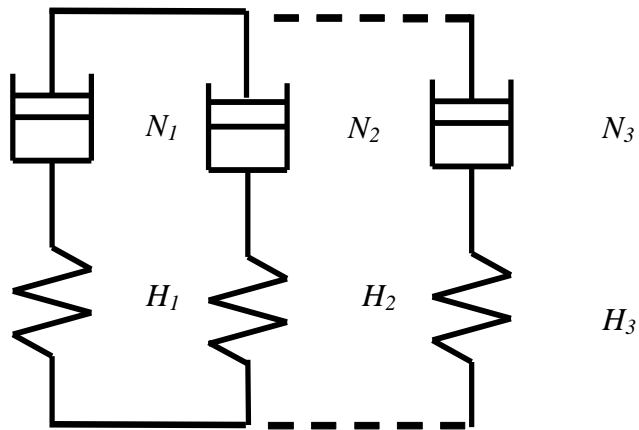


Z obr. 5 vyplývá, že reologický model bude Maxwellovo těleso (obr.6) nebo kombinace Maxwellových těles (obr.7). Voigtův model (či jejich kombinace) by se choval jinak.

Obrázek 6: Maxwellovo těleso



Obrázek 7: Kombinace Maxwellových těles.



Symbole N a H označují Newtonova a Hookeova tělesa i jejich parametry ve smyslu rovnic (1) a (2).²⁹⁾

Počet dvojic odpovídá počtu exponenciál v průběhu podle obr. 5. V reálném průběhu jsou zřejmě tři exponenciály, tedy model bude složen ze tří Maxwellových těles. Pokud je materiál složený z jedné látky, bude $H_1 = H_2 = H_3 = H$.

a) Chování jednoduchého Maxwellova modelu

Pro jednoduchost začneme s jednou kombinací.

$$\text{Pro Hookeovo těleso platí: } F = H \cdot \Delta L, \quad (1)$$

kde ΔL je změna délky vzhledem ke stavu bez působení síly.

$$\text{Pro Newtonovo těleso platí: } F = N \frac{dL}{dt} \quad (2)$$

Pokud je známá síla F_K a Δl lze určit koeficient Hookeova členu (viz. obr. 4):

$$H = \frac{F_K}{\Delta l}. \quad (3)$$

Známe-li rozměry výlisku, lze určit i Youngův modul pružnosti.

Po dost dlouhém čase procesu relaxace (delším než časové konstanty systému), bude tedy síla F dána jen stlačením Hookeova členu v modelu. Newtonův člen bude bez vlivu. Před tím ovšem bude síla F složena ze dvou částí: síle v Hookeově tělese a síle v Newtonově tělese.

Vysvětlení: Předpokládám, že proces lisování proběhl rychleji, než jsou časové konstanty. Změna délky byla tak velká (vztah 2), že viskózní síly byly mnohem větší než elastické a Hookeovo těleso bylo stlačeno plnou silou F_0 .

Síla působící na těleso je složena z „dynamické složky“ F^* a ustálené složky F_K . Dále se budeme zabývat „dynamickou složkou“ síly působící na Maxwellovo těleso:

$$F^* = F - F_K. \quad (4)$$

V čase t_0 je $F_0^* = F_0 - F_K$.

Dynamika procesu po dosažení délky L

Pro jedno Maxwellovo těleso platí:

$$\text{a) } F^* = F_H^* = F_N^* \quad (\text{síla je stejná v Hookeově a Newtonově členu})$$

$$\text{b) } \Delta L = \Delta L_H + \Delta L_N \quad (\text{celková délka je součtem délky Hookeova a Newtonova členu})$$

Protože platí vztahy (1) a (2), platí také:

$$\Delta L_H = \frac{F^*}{H} \quad (5)$$

$$\Delta L_N = \Delta L_{N0} - \int_0^t F^* dt \quad (6)$$

$$\Delta L = \Delta L_{H0} + \Delta L_{N0} \quad (7)$$

$$\Delta L_{H0} = \frac{F_0^*}{H} \quad (8)$$

Průběh lisování před t_0 lze nahradit procesem „natažení pružiny.“

Laplaceovsky je to natažení pružiny „skokem o neznámé velikosti A “ délky z neznámé hodnoty l_x na L .

Pak vychází průběh síly:

$$F^*(t) = A H e^{-\frac{H}{N} t} \quad (9)$$

Ze změřeného průběhu by se měly dát napočítat T a N , tj. parametry modelu.

b) Chování modelu z více Maxwellových těles (obr.7)

Bude-li tam více Maxwellových těles (obr. 7), bude tam více (stejný počet) exponenciál. Vztah by měl být následující:

$$F^*(t) = H \sum_{i=1}^n A_i e^{-\frac{H}{N_i} t} \quad (10)$$

Odvození pomocí Laplaceovy transformace

Pro jednoduchý model

$$L_N + L_H = L$$

S použitím vztahů (1) a (2) platí v L transformaci (u sil vynecháváme pro přehlednost*):

$$\frac{F(p)}{H} + \frac{F(p)}{pN} = L(p) \quad (11)$$

$$F \frac{pN+H}{pHN} = L(p) \quad (12)$$

Průběh změny délky předpokládáme ve tvaru skoku a velikosti A . Obraz $L(p) = \frac{A}{p}$.

$$F \frac{pN+H}{pHN} = \frac{A}{p} \quad (13)$$

$$F(p) = A \cdot H \frac{1}{p + \frac{H}{N}} \quad (14)$$

V časové oblasti:

$$F(t) = A H e^{-\frac{H}{N}t} \quad (15)$$

Pro model s více kombinacemi Maxwellových těles (obr.7) platí:

$$F(t) = H \sum_{i=1}^n A_i e^{-\frac{H}{N_i}t} \quad (16)$$

2.4. Úkol práce

V rámci studia lisovacího procesu byl úkol této práce rozčleněn na tři dílčí problémy :

1. Zbytková plasticita u Tabletossy® 70
2. vliv délky časové prodlevy na zbytkovou plasticitu
3. Závislost zbytkové plasticity na lisovací síle

3. Experimentální část

3.1. Použité suroviny

Tablettose®70

Výrobce : MEGGLE AG, Megglestrasse 6 – 12, Wasserburg, Germany

Číslo šarže : L 0307 A 4033

3.2. Použité přístroje a zařízení

Přístroj pro zkoušení pevnosti materiálu v tlaku a tahu T1-FR0 50

Výrobce: Zwick GmbH& Co., Ulm, Germany

Zařízení vyvíjí sílu v tlaku a tahu v rozsahu 0 až 50 kN při kontinuálně měnitelné rychlosti zatěžování destrukční silou. Vzdálenost čelistí, mezi něž se vkládá lisovací přípravek, se dá libovolně měnit. Přístroj byl použit pro lisování tablet.

Lisovací přípravek

Výrobce: Adamus HT, Zaklad Mechaniczny Narzadzla Precyzyjne, Sztetin, Poland

Skládá se z dvojdílného pláště, matrice, horního a dolního lisovacího trnu.

Analytické váhy

Značka: Sartorius, typ: 1601AMP8-1

Výrobce: Göttinger, Germany

Laboratorní váhy vážící s přesností 0,1 mg

3.3. Příprava tablet

Z daného plniva byly postupně připravovány tablety válcového tvaru bez fazet o průměru 13,0 mm lisováním na přístroji T1-FR0 50. Z plniva bylo připraveno 114 tablet, vždy 6 tablet při určité lisovací síle. Na přístroji byla nastavována lisovací síla : 0,05 kN; 0,10 kN; 0,25 kN; 0,50 kN; 0,75 kN; 1,0 kN; 1,5 kN; 2,0 kN; 2,5 kN; 3,0 kN; 3,5 kN; 4,0 kN; 4,5 kN; 5,0 kN; 7,5 kN; 10 kN; 13 kN; 16 kN; 20 kN.

Standardní nastavení stroje:

Vzdálenost čelistí :	113,0 mm
Rychlost cyklu :	2,0 mm/s
Předzatížení:	2,0 N
Rychlost předzatěžování:	2,0 mm/s
Definování síly pro zatížení	100,0 N
Prodleva na referenční hodnotě síly při zatěžování	300 s

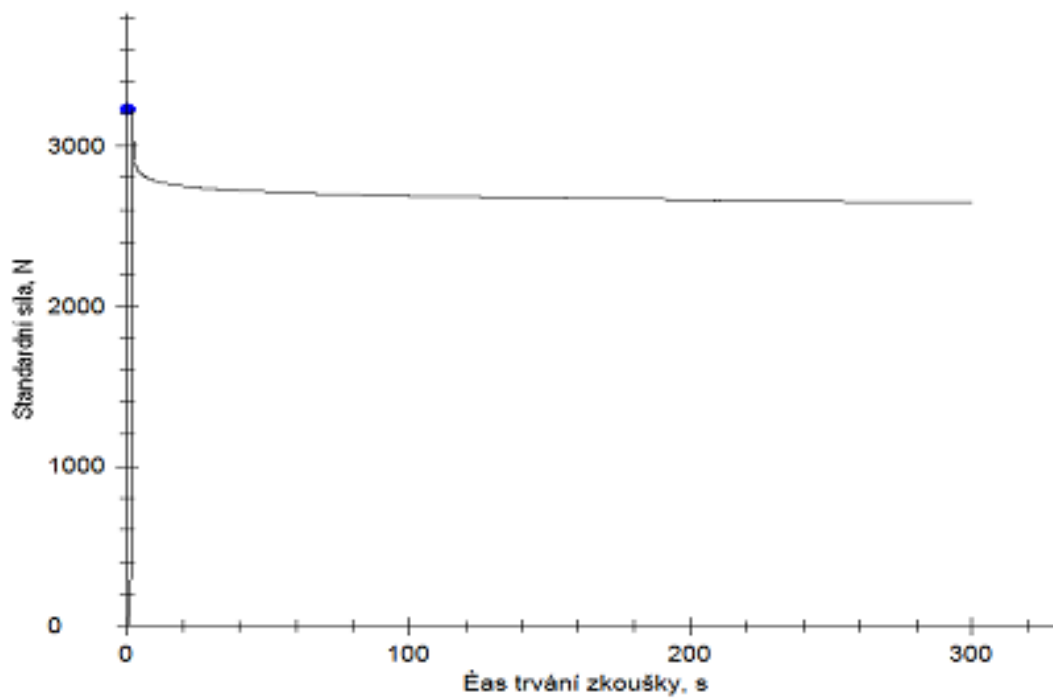
Pro lisování tablet bylo navažováno 500mg Tabletto[®] 70, jednotlivé navážky byly navažovány s přesností na lmg.

Postup při lisování tablet:

Do matrice uložené v plášti byl zasunut dolní lisovací trn a ten byl fixován zajišťovací částí. Poté byla do matrice kvantitativně přenesena tabletovina, mírně sklepana a do matrice byl zasunut horní lisovací trn. Takto naplněná matrice byla vložena mezi čelisti lisu T1-FR0 50 a zapnut posun čelistí k sobě. V okamžiku dosažení požadované lisovací síly byl posun čelistí automaticky zastaven a po časové prodlevě 300s se čelisti zpětným chodem od sebe opět vzdálily. Po vyjmutí lisovacího přípravku byla odstraněna zajišťovací součást a tableta se tlakem na horní lisovací trn vytlačila.

Příklad záznamu při lisování tablet na lisu T1-FR0 50 je uveden v protokolu č. 1 a protokolu č. 2. V protokolu č.1 je uveden záznam při lisování šesti tablet při určité lisovací síle na přístroji T1-FR0 50. V protokolu č. 2 je uveden grafický záznam závislosti standardní síly na čase při procesu lisování jedné tablety na lisu T1-FR0 50.

Protokol č.2 : Grafický záznam závislosti lisovací síly na čase při procesu lisování tablety na lisu T1-FR0 50



3.4. Hodnocení zbytkové plasticity tablet

V programu Origin Professional 7.5 byla zjištěna rovnice křivky prodlevy po ukončení lisování dané tablety a následně byla rovnice této křivky zintegrována a vypočítána plocha pod křivkou i nad křivkou. Poměr plochy nad křivkou ku oběma plochám dává výslednou zbytkovou plasticitu.

4. Tabulky a grafy

4.1. Vysvětlivky k tabulkám grafům

LS.....	lisovací síla [kN]
x	střední hodnota
s.....	směrodatná odchylka
R.....	hodnota spolehlivosti
A.....	zbytková plasticita při lisovací síle 0,01 kN [%]
B.....	směrnice linearizované křivky závislosti zbytkové plasticity na lisovací síle

Tabulky 1-3 obsahují hodnoty elasticity, ze kterých se vypočítá zbytková plasticita.

4.2. Tabulky

Tabulka 1: Hodnoty elasticity při různých lisovacích silách při časové prodlevě 100s

LS [kN]	Elasticita [%]	
	x	s
0,05	63,28893	2,060982
0,10	66,87716	1,456313
0,25	69,24891	2,398378
0,50	73,64956	1,191369
0,75	74,20975	0,637161
1,0	77,82741	0,610379
1,5	80,80787	2,181403
2,0	80,57255	0,152893
2,5	83,99205	0,543368
3,0	84,43826	1,07134
3,5	86,49744	0,912382
4,0	87,27288	0,740945
4,5	88,59248	0,613483
5	88,39052	0,994142
7	90,16843	0,653849
10	92,24362	0,069015
13	93,48429	0,035509
16	94,40210	0,062262
20	95,30061	0,079963

Tabulka 2: Hodnoty elasticity při různých lisovacích silách při časové prodlevě 200s

LS [kN]	Elasticita [%]	
	x	s
0,05	60,83537	2,172486
0,10	65,11611	1,664585
0,25	67,78643	2,76350
0,50	7265456	1,21640
0,75	73,22842	0,637161
1,0	77,02253	0,629954
1,5	79,91913	2,318509
2,0	79,64229	0,155180
2,5	83,16756	0,550413
3,0	83,64949	1,098339
3,5	85,77654	0,950133
4,0	86,57721	0,763256
4,5	87,95394	0,641360
5	87,84341	1,051160
7	89,58776	0,675787
10	91,75607	0,065907
13	93,05024	0,035996
16	94,01382	0,064141
20	94,95982	0,083755

Tabulka 3: Hodnoty elasticity při různých lisovacích silách při časové prodlevě 300s

LS [kN]	Elasticita [%]	
	x	s
0,05	59,36635	2,113144
0,10	64,03544	1,745345
0,25	66,89922	2,938496
0,50	72,10262	1,218542
0,75	72,69954	0,612442
1,0	76,59312	0,637512
1,5	79,42936	2,388554
2,0	79,10926	0,161666
2,5	82,68544	0,552869
3,0	83,20552	1,104198
3,5	85,36940	0,964686
4,0	86,18585	0,770460
4,5	87,58933	0,654718
5	87,37784	1,077438
7	89,26059	0,684772
10	91,47259	0,064446
13	92,79668	0,035260
16	93,78737	0,063653
20	94,76243	0,084857

Tabulka 4: Porovnání dob hodnocení zbytkové plasticity (T-test)

LS [kN]	100 - 200	200 - 300	100 - 300
0,05	+	+	+
3,5	+	+	+
20	+	+	+

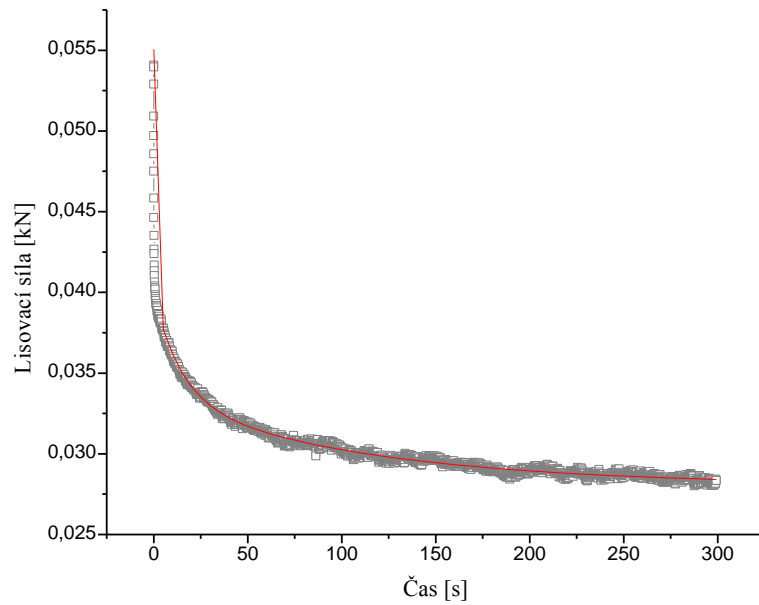
Tabulka 5: Parametry linearizovaných křivek závislosti parametru zbytkové plasticity na lisovací síle ($Y = A + B \cdot \log_{10} LS$)

Doby [s]	A	B	R
100	21,45881	-13,1295	-0,99261
200	22,55688	-13,80105	-0,9942
300	23,19658	-14,20691	-0,99499

4.3. Grafy

Graf 1: Závislost poklesu lisovací síly na čase u tablet vylisovaných lisovací silou

0,05 kN



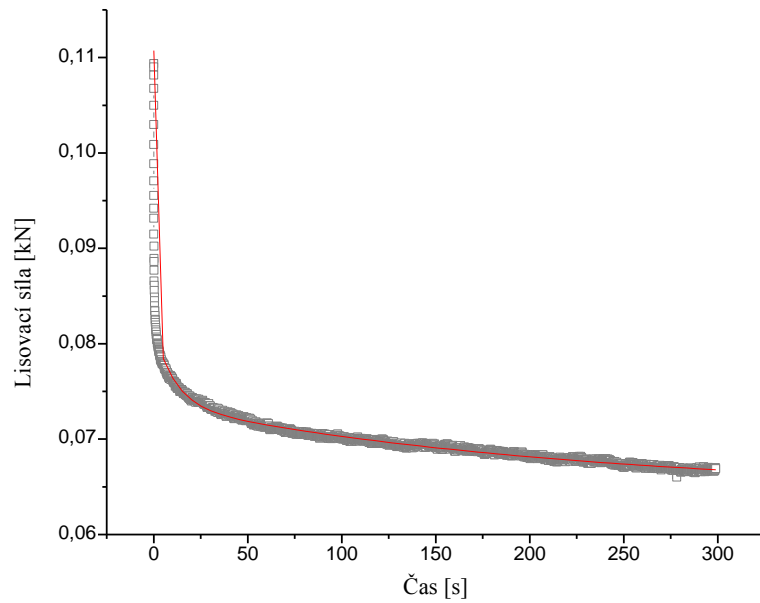
Model: ExpDecay3

Equation: $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_1) + A_2 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_2) + A_3 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_3)$

R 0.9973

Parameter	Value
y0	0.02805
x0	-0.12424
A1	0.04139
t1	0.12454
A2	0.00638
t2	14.66326
A3	0.00542
t3	110.91742

Graf 2: Závislost poklesu lisovací síly na čase u tablet vylisovaných lisovací silou
0,1 kN



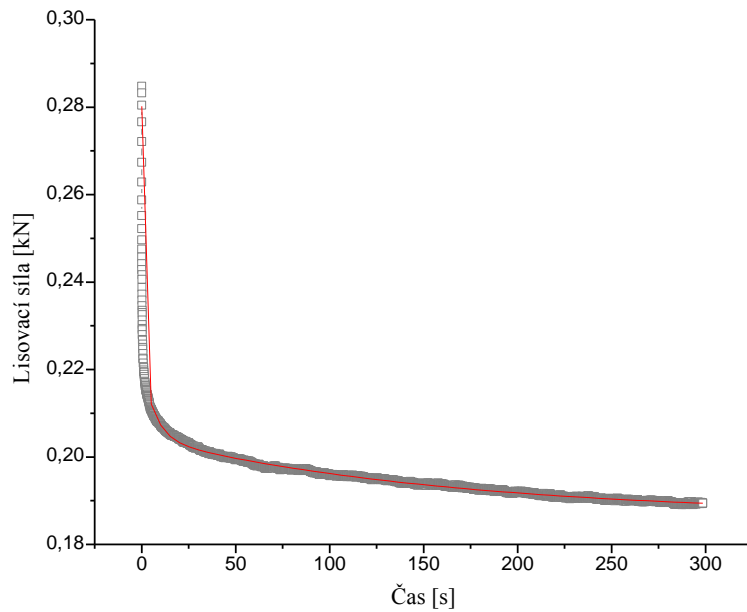
Model: ExpDecay3

Equation: $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_1) + A_2 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_2) + A_3 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_3)$

R 0.9972

Parameter	Value
y0	0.06438
x0	-0.08143
A1	0.05214
t1	0.1407
A2	0.00793
t2	11.13516
A3	0.00927
t3	222.61819

Graf 3: Závislost poklesu lisovací síly na čase u tablet vylisovaných lisovací silou 0,25kN



Model: ExpDecay3

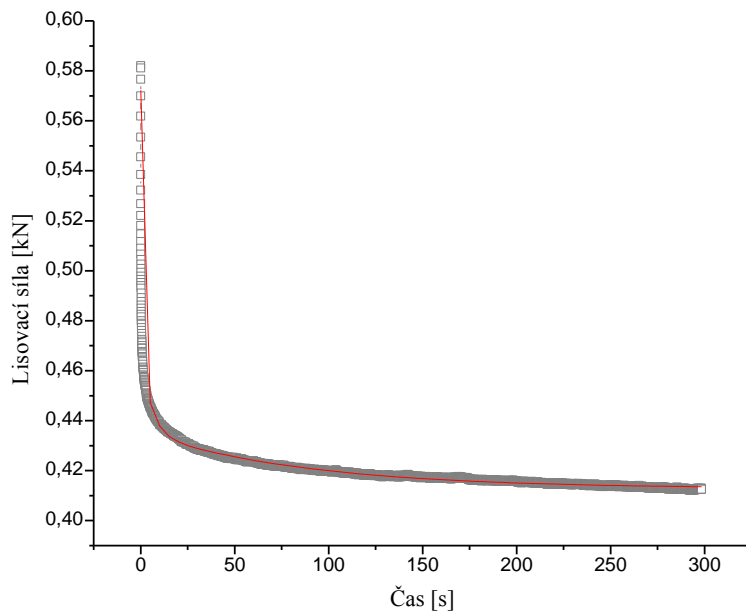
Equation: $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_1) + A_2 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_2) + A_3 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_3)$

R 0.9956

Parameter	Value
y0	0.18658
x0	-0.12025
A1	0.01729
t1	6.95834
A2	0.11487
t2	0.1795
A3	0.01786
t3	162.19489

Graf 4: Závislost poklesu lisovací síly na čase u tablet vylisovaných lisovací silou

0,5kN



Model: ExpDecay3

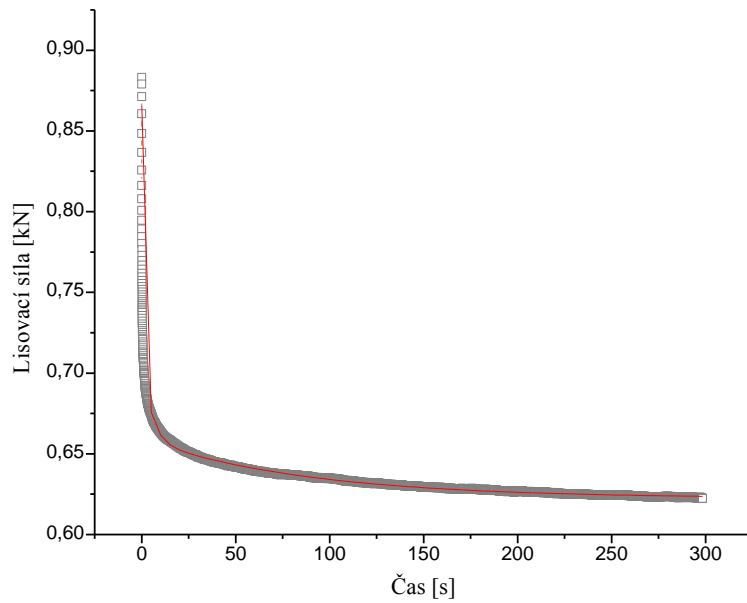
Equation: $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_1) + A_2 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_2) + A_3 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_3)$

R 0.9956

Parameter	Value
-----------	-------

y0	0.41285
x0	-0.09765
A1	0.03492
t1	5.19007
A2	0.17971
t2	0.17379
A3	0.02268
t3	86.47679

Graf 5: Závislost poklesu lisovací síly na čase u tablet vylisovaných lisovací silou
0,75 kN



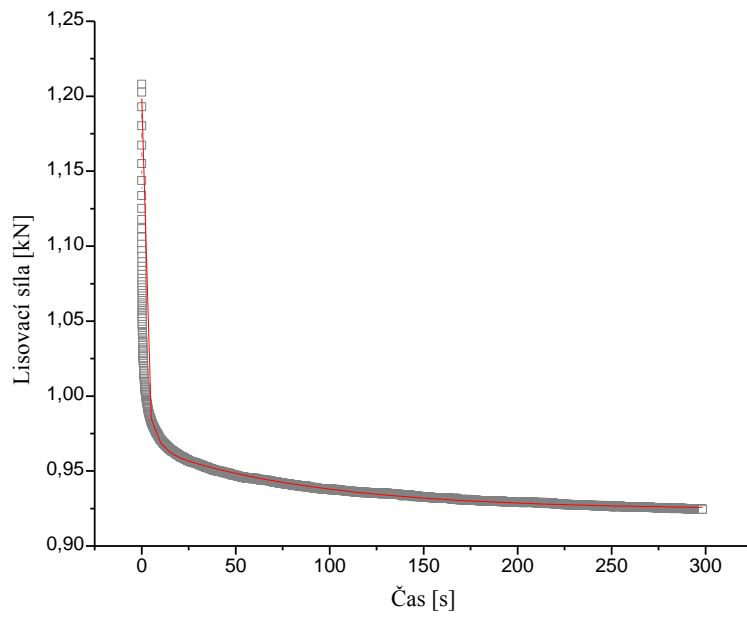
Model: ExpDecay3

Equation: $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_1) + A_2 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_2) + A_3 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_3)$

R 0.9974

Parameter	Value
y0	0.62249
x0	-0.23073
A1	0.05797
t1	4.64865
A2	0.4707
t2	0.2027
A3	0.03689
t3	86.95651

Graf 6: Závislost poklesu lisovací síly na čase u tablet vylisovaných lisovací silou 1 kN



Model: ExpDecay3

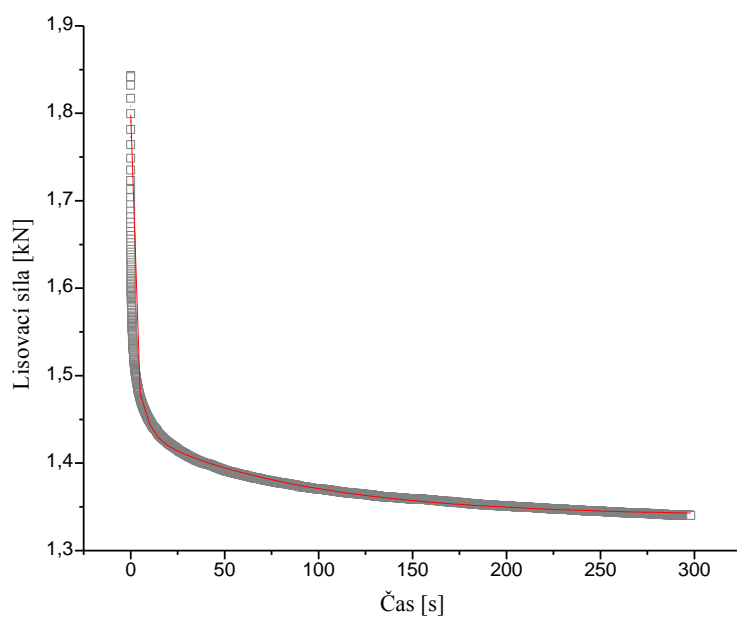
Equation: $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_1) + A_2 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_2) + A_3 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_3)$

R 0.9967

Parameter	Value
y0	0.92438
x0	-0.21568
A1	0.06821
t1	4.29835
A2	0.50964
t2	0.19248
A3	0.04301
t3	86.73046

Graf 7: Závislost poklesu lisovací síly na čase u tablet vylisovaných lisovací silou

1,5 kN



Model: ExpDecay3

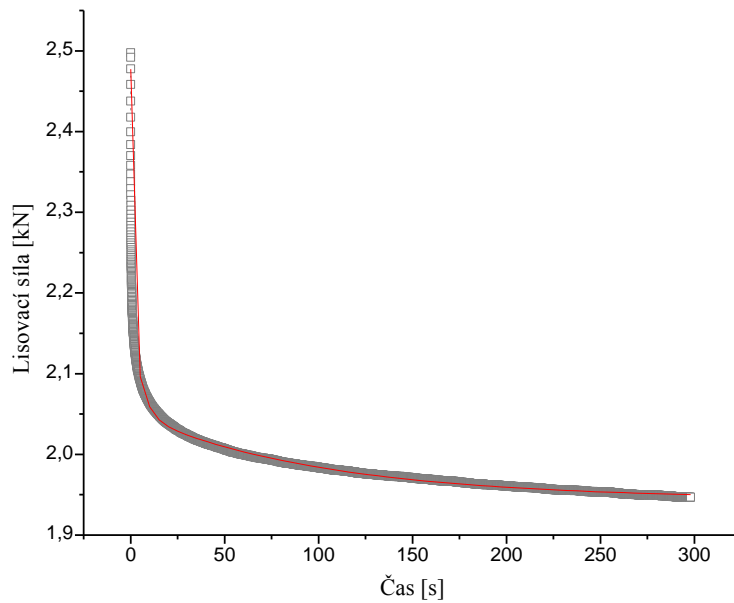
Equation: $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_1) + A_2 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_2) + A_3 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_3)$

R 0.9982

Parameter Value

Parameter	Value
y0	1.33971
x0	-0.3152
A1	0.95358
t1	0.22529
A2	0.134
t2	5.20424
A3	0.0976
t3	87.69328

Graf 8: Závislost poklesu lisovací síly na čase u tablet vylisovaných lisovací silou 2 kN



Model: ExpDecay3

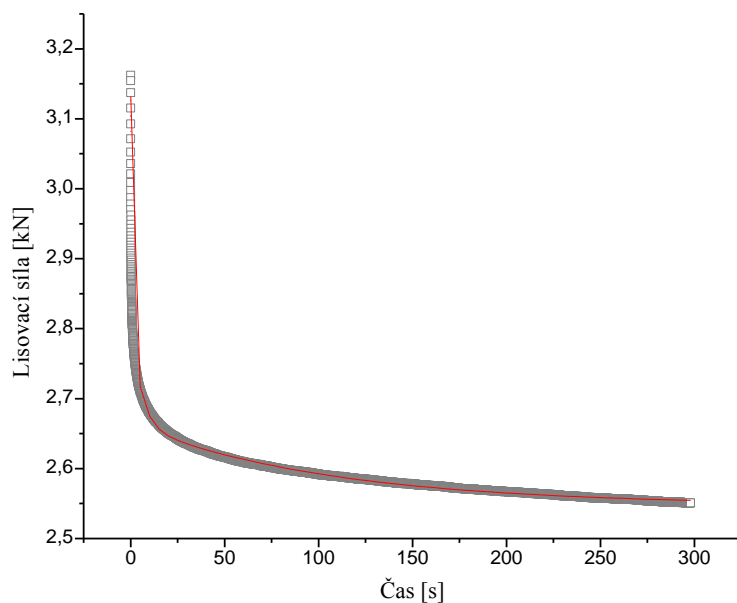
Equation: $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_1) + A_2 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_2) + A_3 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_3)$

R 0.9986

Parameter	Value
-----------	-------

y0	1.94475
x0	-0.8862
A1	20.44544
t1	0.20747
A2	0.16838
t2	4.91772
A3	0.10744
t3	100.28226

Graf 9: Závislost poklesu lisovací síly na čase u tablet vylisovaných lisovací silou 2,5 kN



Model: ExpDecay3

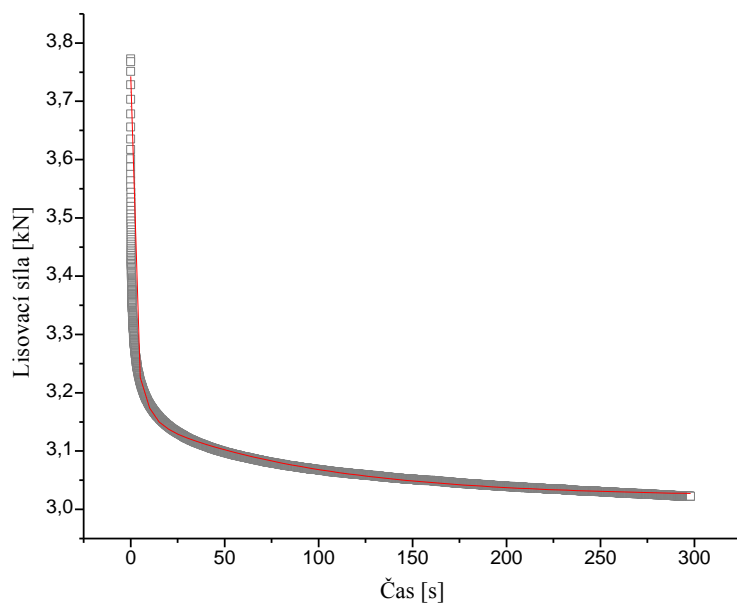
Equation: $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_1) + A_2 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_2) + A_3 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_3)$

R 0.9986

Parameter	Value
y0	2.54775
x0	-0.35669
A1	1.52574
t1	0.22422
A2	0.16886
t2	5.11017
A3	0.1164
t3	105.1398

Graf 10: Závislost poklesu lisovací síly na čase u tablet vylisovaných lisovací silou

3 kN



Model: ExpDecay3

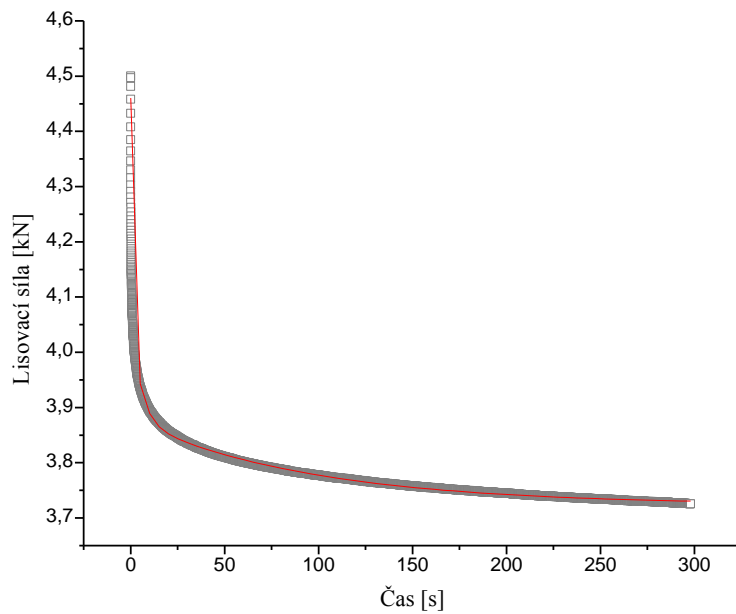
Equation: $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_1) + A_2 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_2) + A_3 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_3)$

R 0.9982

Parameter	Value
-----------	-------

y0	3.02194
x0	-0.38062
A1	1.51489
t1	0.27942
A2	0.20861
t2	5.13933
A3	0.1399
t3	91.09842

Graf 11: Závislost poklesu lisovací síly na čase u tablet vylisovaných lisovací silou 3,5 kN



Model: ExpDecay3

Equation: $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_1) + A_2 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_2) + A_3 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_3)$

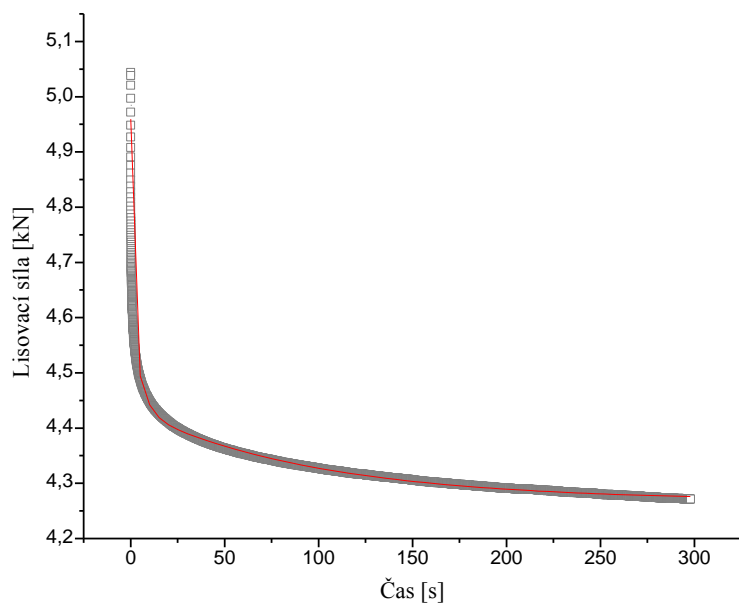
R 0.9985

Parameter	Value
-----------	-------

y0	3.72378
x0	-0.52897
A1	2.5827
t1	0.27751
A2	0.22059
t2	5.06689
A3	0.15486
t3	94.89797

Graf 12: Závislost poklesu lisovací síly na čase u tablet vylisovaných lisovací silou

4 kN



Model: ExpDecay3

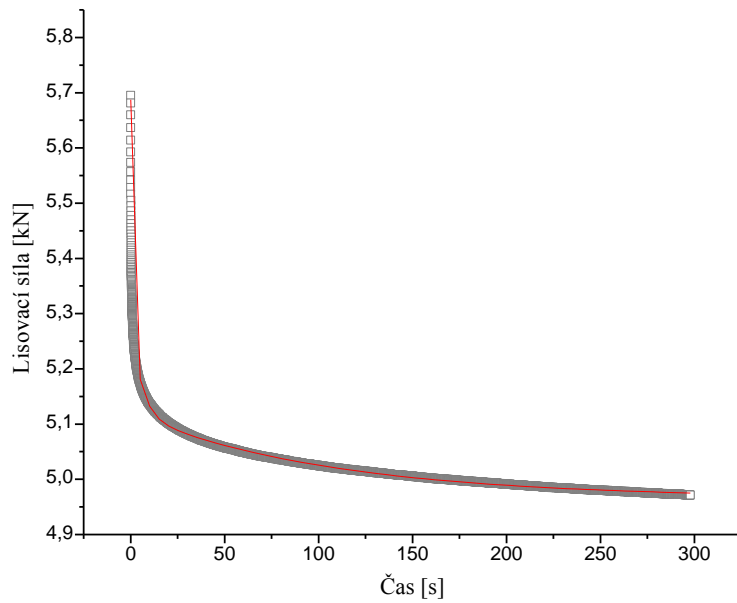
Equation: $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_1) + A_2 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_2) + A_3 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_3)$

R 0.9984

Parameter	Value
-----------	-------

y0	4.2683
x0	-0.51618
A1	2.29262
t1	0.26678
A2	0.21608
t2	4.8789
A3	0.16642
t3	97.08449

Graf 13: Závislost poklesu lisovací síly na čase u tablet vylisovaných lisovací silou
4,5 kN



Model: ExpDecay3

Equation: $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_1) + A_2 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_2) + A_3 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_3)$

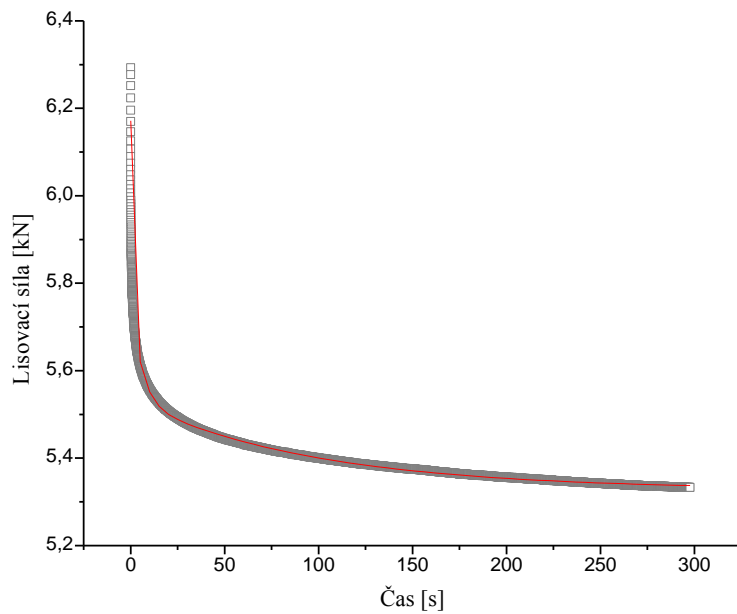
R 0.9984

Parameter	Value
-----------	-------

y0	4.96615
x0	-0.30599
A1	1.07317
t1	0.30467
A2	0.18562
t2	5.44137
A3	0.15313
t3	105.89235

Graf 14: Závislost poklesu lisovací síly na čase u tablet vylisovaných lisovací silou

5 kN



Model: ExpDecay3

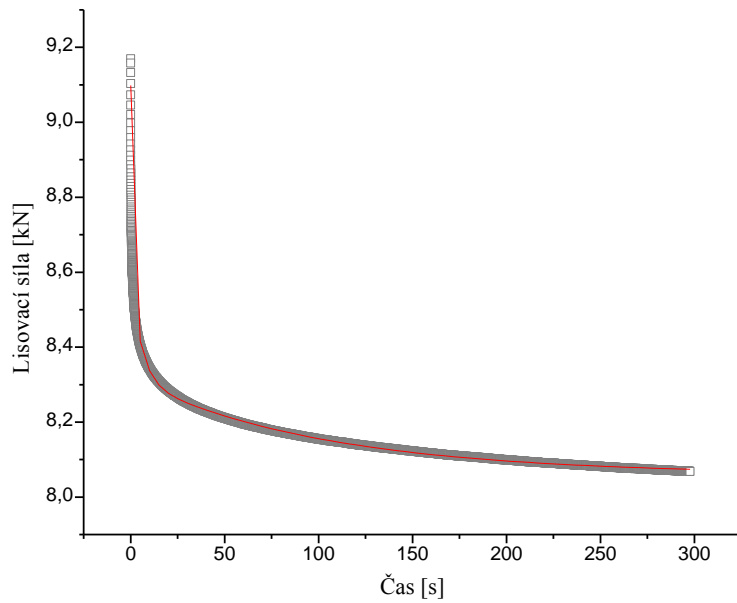
Equation: $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_1) + A_2 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_2) + A_3 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_3)$

R 0.9986

Parameter Value

y0	5.32806
x0	-0.57771
A1	2.38313
t1	0.31974
A2	0.27554
t2	5.45832
A3	0.20584
t3	96.37678

Graf 15: Závislost poklesu lisovací síly na čase u tablet vylisovaných lisovací silou
7,5 kN



Model: ExpDecay3

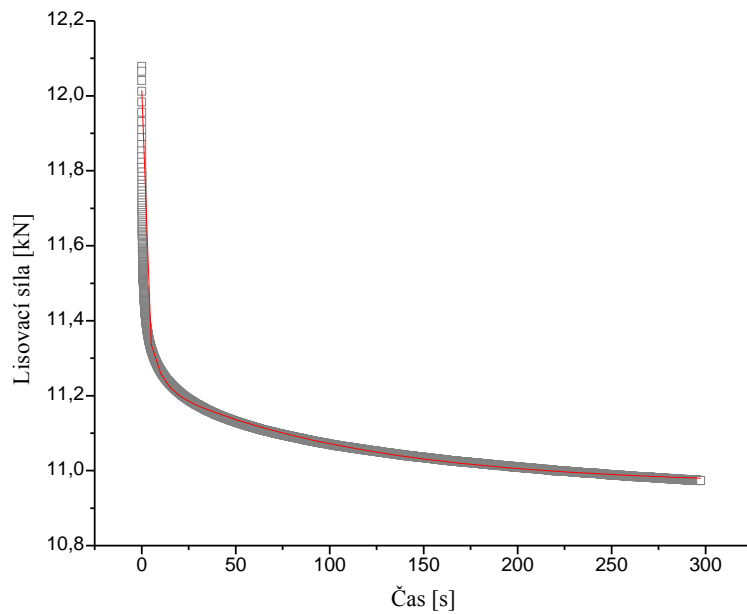
Equation: $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_1) + A_2 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_2) + A_3 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_3)$

R 0.9989

Parameter	Value
y0	8.06039
x0	-0.6569
A1	3.39682
t1	0.34366
A2	0.317
t2	5.55138
A3	0.25598
t3	102.22344

Graf 16: Závislost poklesu lisovací síly na čase u tablet vylisovaných lisovací silou

10 kN



Model: ExpDecay3

Equation: $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_1) + A_2 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_2) + A_3 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_3)$

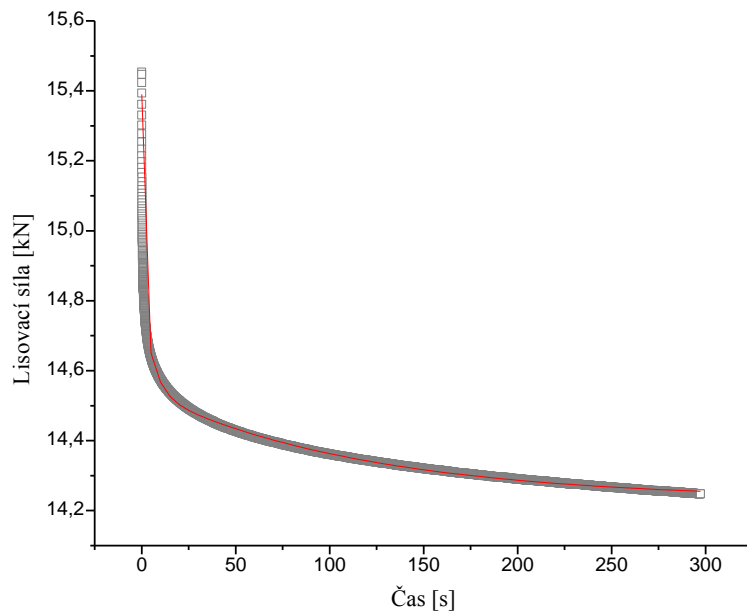
R 0.9991

Parameter Value

Parameter	Value
y0	10.96244
x0	-0.73715
A1	5.17807
t1	0.31774
A2	0.30403
t2	5.67266
A3	0.27836
t3	108.00338

Graf 17: Závislost poklesu lisovací síly na čase u tablet vylisovaných lisovací silou

13 kN



Model: ExpDecay3

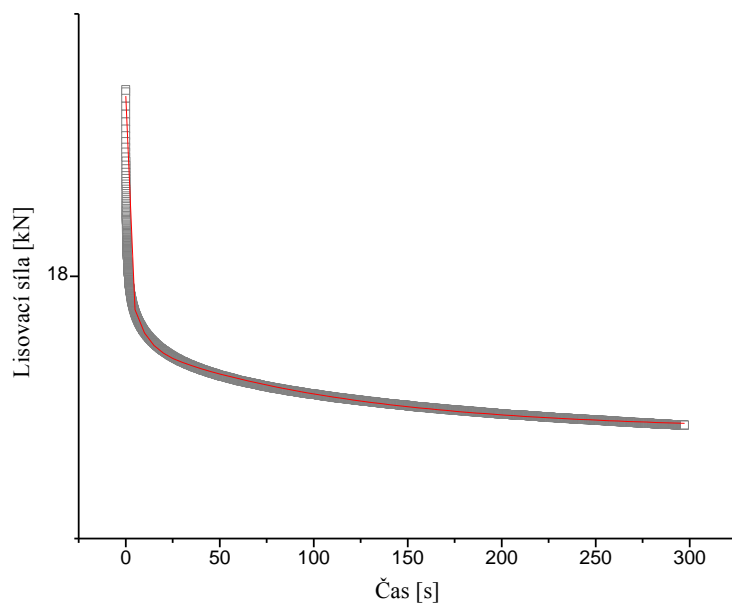
Equation: $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_1) + A_2 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_2) + A_3 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_3)$

R 0.9991

Parameter Value

y0	14.2314
x0	-0.81686
A1	6.96858
t1	0.32426
A2	0.32853
t2	5.82552
A3	0.31427
t3	115.90947

Graf 18: Závislost poklesu lisovací síly na čase u tablet vylisovaných lisovací silou
16 kN



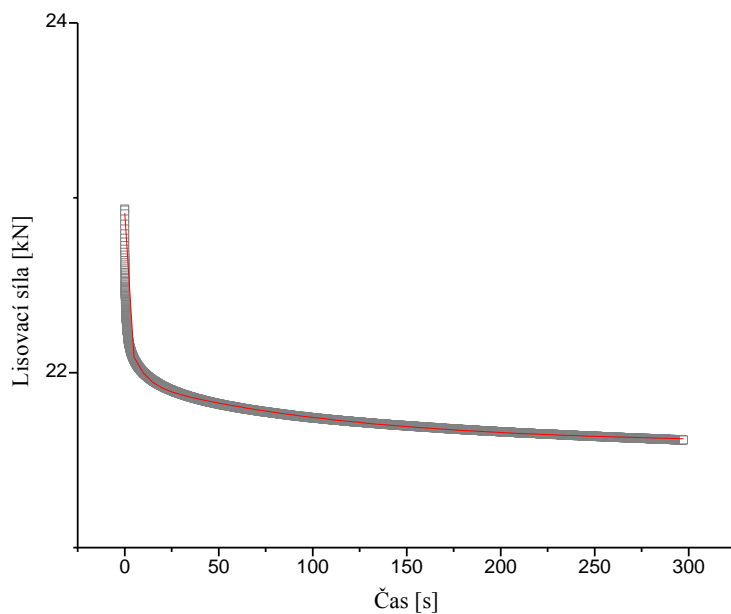
Model: ExpDecay3

Equation: $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_1) + A_2 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_2) + A_3 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_3)$

R 0.9989

Parameter	Value
y0	17.4159
x0	-0.77772
A1	4.92364
t1	0.38093
A2	0.33932
t2	6.64558
A3	0.33247
t3	112.31739

Graf 19: Závislost poklesu lisovací síly na čase u tablet vylisovaných lisovací silou 20 kN



Model: ExpDecay3

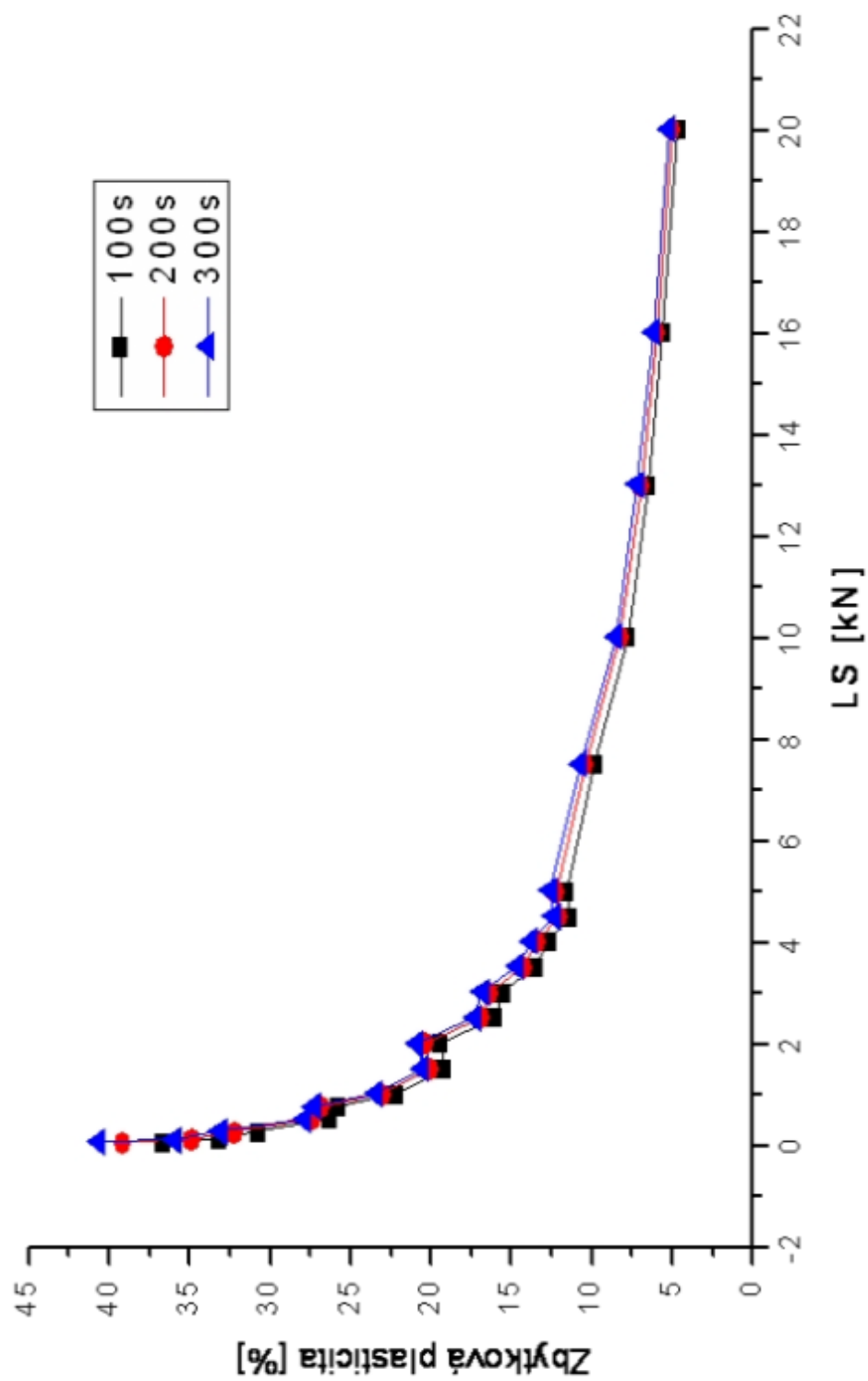
Equation: $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_1) + A_2 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_2) + A_3 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_3)$

R 0.9990

Parameter Value

Parameter	Value
y0	21.59658
x0	-0.62778
A1	3.11567
t1	0.40021
A2	0.33973
t2	7.06165
A3	0.35783
t3	114.03314

Graf 20: Závislost zbytkové plasticity na lisovací síle při časové prodlevě 100s, 200s a 300s

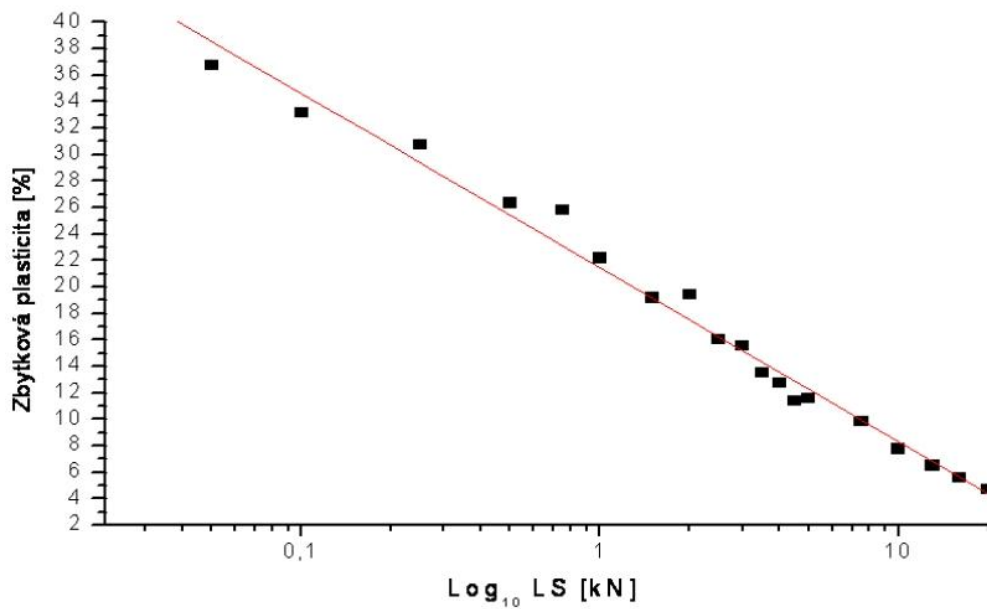


Graf 21: Linearizovaný graf závislosti zbytkové plasticity na lisovací síle při časové prodlevě 100s

$$Y = A + B * \log_{10}x$$

Parameter Value

A	21,45881
B	-13,1295
R	-0,99261



Graf 22: Linearizovaný graf závislosti zbytkové plasticity na lisovací síle při časové prodlevě 200s

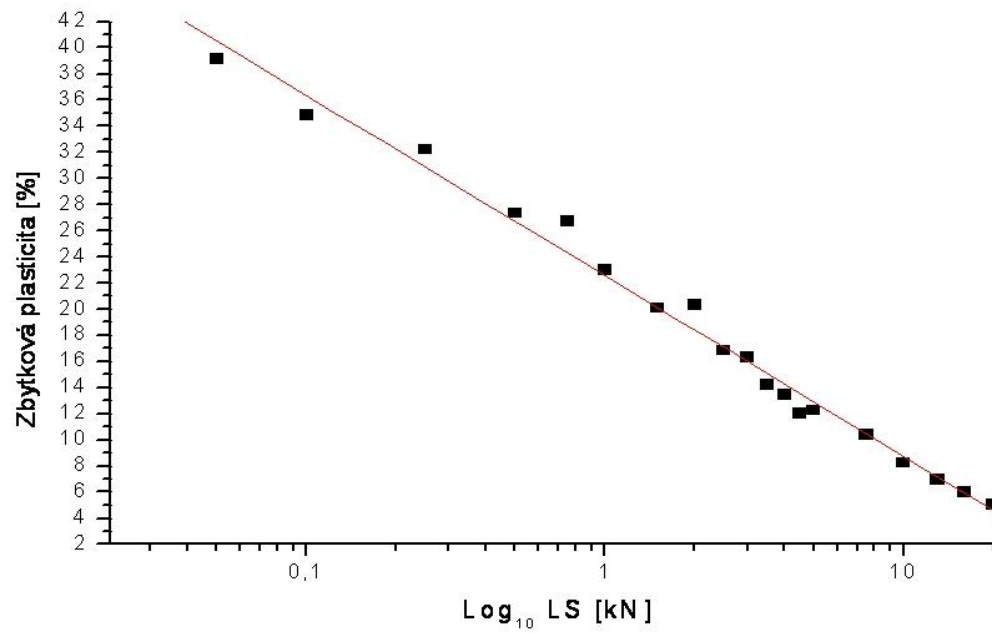
$$Y = A + B * \log_{10}x$$

Parameter Value

A 22,55688

B -13,80105

R -0,9942

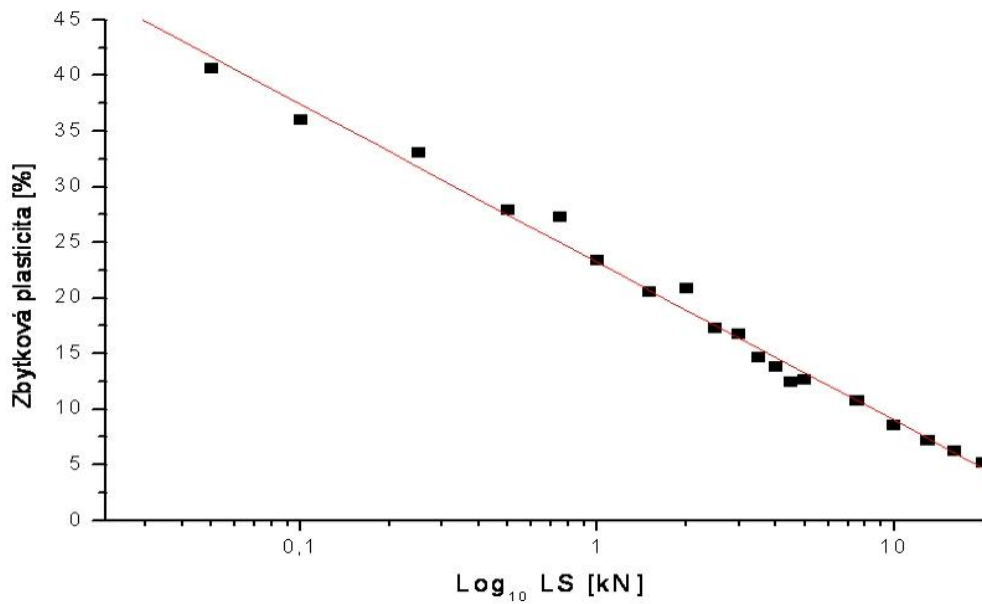


Graf 23: Linearizovaný graf závislosti zbytkové plasticity na lisovací síle při časové prodlevě 300s

$$Y = A + B * \log_{10}x$$

Parameter Value

A	23,19658
B	-14,20691
R	-0,99499



5. Diskuse

5.1. Zbytková plasticita u Tablettosy[®]70

Celková plasticita se skládá ze základní a zbytkové plasticity. Základní plasticita se projevuje při lisování tabletoviny do lisovací síly, při které je zastaven pohyb lisovacího trnu. Zbytková plasticita se zjišťuje ve fázi, která začíná po zastavení pohybu lisovacího trnu. V této práci se pozornost soustřeďuje právě na výpočet zbytkové plasticity.

U každé křivky byla vypočtena její rovnice odpovídající modelu ExpDecay³. Pro výpočet zbytkové plasticity byla použita metoda vycházející z ploch pod křivkami. Nebyla použita metoda vycházející z parametrů linearizované křivky závislosti lisovací síly na čase. Na této druhé metodě se na farmaceutické fakultě v současné době pracuje.

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách 1 až 3 a na grafech 1 až 19. Tabulky obsahují hodnoty elasticity, ze kterých se vypočítá zbytková plasticita.

5.2. Vliv délky časové prodlevy na zbytkovou plasticitu

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách 1 – 4 a na grafu 20. Byl zjišťován vliv časové prodlevy při lisovací síle 0,05 kN; 3,5 kN a 20 kN na hodnotu zbytkové plasticity. Ve všech případech byl T-testem potvrzen statisticky významný rozdíl. S rostoucí časovou prodlevou se zbytková plasticita zvyšuje.

5.3. Závislost zbytkové plasticity na lisovací síle

Závislost zbytkové plasticity na lisovací síle je uvedena v grafu 20. Pro vlastní matematické vyjádření je vhodné danou závislost linearizovat. V případě Tabletto[®]70 bylo docíleno linearizace závislosti zbytkové plasticity na logaritmu lisovací síly. Získané výsledky jsou uvedeny v grafu 21 až 23.

Při daném způsobu hodnocení je pomocná látka charakterizovaná parametrem A, tj. zbytkovou plasticitou při lisovací síle nula nebo lisovací síle blízké nule a dále parametrem B, což je směrnice linearizované křivky závislosti zbytkové plasticity na lisovací síle. Parametr A při lisovací síle 0,01 kN měl tyto hodnoty :

▪ při časové prodlevě 100 s :	47,717 %
▪ při časové prodlevě 200 s :	50,159 %
▪ při časové prodlevě 300 s :	51,161 %
▪ průměrná zbytková plasticita byla :	49,679 %
▪ průměrná hodnota směrnice je :	-13,712 [% . kN ⁻¹]

6. Závěr

Z výsledků této práce je možno vyvodit tyto závěry :

1. Pro výpočet zbytkové plasticity byla použita metoda vycházející z plochy pod křivkou závislosti poklesu lisovací síly na čase.
2. Se zvyšováním doby časové prodlevy se zvyšovala zbytková plasticita Tablettosy[®]70.
3. Tablettosa[®]70 je charakterizovaná parametrem $A = 49,679 \%$ a směrnici $B = -13,712 [\% \cdot \text{kN}^{-1}]$

7. Literatura

- 1 CHALABALA, M., et al.: Technologie léků, 1.vydání, Praha, Galén, 1997, s. 425-445
- 2 ČESKOSLOVENSKÝ LÉKOPIS, 3.svazek, 4.vydání, Praha, Avicenum, 1987, s.595
- 3 ČESKÝ LÉKOPIS 2005, 1.díl, Praha, Grada Publishing, a.s., 2005, s. 868-873
- 4 CHALABALA, M., et al.: Technologie léků, 2. ed., Praha, Galén, 2001, s. 239
- 5 MÜLLER, R. H., et al.: Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen, Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 1998, s. 471
- 6 LIEBERMAN, H. A., et al.: Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets, Vol. 1, New York and Basel, Marcel Dekker, Inc., 1980, s. 490
- 7 ČESKÝ LÉKOPIS 2005, 1.díl, Praha, Grada Publishing, a.s., 2005, s. 866
- 8 ČESKÝ LÉKOPIS 2005, 1.díl, Praha, Grada Publishing, a.s., 2005, s. 865
- 9 KIBBE, A. H.: Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd ed., Washington D.C., American Pharmaceutical Association, 2000, s. 276 - 285
- 10 ALDERBORN, G., NYSTRÖM, CH.: Pharmaceutical Powder Compaction Technology, Vol. 71, New York, Marcel Dekker, 1996, s. 1842
- 11 ČESKÝ LÉKOPIS 2005, 2.díl, Praha, Grada Publishing, a.s., 2005, s. 1842
- 12 ČESKÝ LÉKOPIS 2005, 2.díl, Praha, Grada Publishing, a.s., 2005, s. 1845
- 13 ŘEHULA, M.: Kurz pro kvalifikované osoby výrobců léčivých přípravků – Tuhé lékové formy, Praha, 2002
- 14 SCHMIDT, M.: PTA Heute, 1, č. 4, 1987, s. 155
- 15 Petr Čaboun. Alergie na mléko a intolerance laktózy. Potravinova- alergie.info [online]. 2006 [cit. 26. srpna 2006]. Dostupné na WWW: < <http://www.potravinova-alergie.info/kontakt-potravinova-alergie.php> >.
- 16 Petr Kocna. Dechové testy – moderní, neinvazivní diagnostika. Interní Med. 2006 [online]. 2006, č. 7 a 8 [cit. 28. srpna 2006]. Dostupné na WWW: <www.internimedicina.cz / INTERNI MEDICINA PRO PRAXI 7 a 8 / 2006>.
- 17 KHOSSRAVI, D.: Drud Dev. Ind. Pharm. 25 (8), 1999, s.885 - 895

-
- ¹⁸ YANG, L., VENKATECH, G., FASSIHI, R.: Int. J. Pharm., 152, 1997, s. 45 -52
- ¹⁹ BUSIGNIES, V., TCHORELOFF, P., LECLECR, B., BESNARD, M., COUARRAZE, G.: Eur. J. Pharm. Biopharm. 58, 2004, s. 569-57.
- ²⁰ PODCZEK, F., NEWTON, J.M., JAMES, M.B.: Int. Pharm. Sci., 60, 1998, s.79
- ²¹ Automatizovaný informační systém léčivých přípravků, verze 2005 - stav k 1.9.2006
- ²² INBHELBRECHT, S., REMON, J.P.: Int. J. Pharm., 166, 5, 1998, s. 135
- ²³ SUCHOPÁR, J., et al.: Remedium compendium, Panax, 1997, s. 574
- ²⁴ MOHAMMED, H., BRISCOE, BJ., PITT, K.G.: Chem. Eng. Sci. 60, 2005, s. 3941-3947.
- ²⁵ VANDASOVÁ, L.: Hodnocení laktózy diferenciální skanovací kalorimetrií [Rigorózní práce-fakulta farmaceutická], Hradec Králové, 2004, s. 15
- ²⁶ HARIHARAN, M., GUPTAA, V., PRICE, J.C.: Pharm. Dev. Technol., 2, 1997, s. 365
- ²⁷ MEGGLE GmbH, Wasserburg, Germany. Lactose. [online]. 2006, [cit. 28. srpna 2006]. Dostupné na WWW: <<http://www.meggle-pharma.de/de.products>>.
- ²⁸ Ďoubal, S.: Osobní písemný podklad
- ²⁹ LÁZNIČKOVÁ, A., ĎOUBAL, S., GASPAROVIČ, J., DITRICH, M.: Fyzikální chemie pro posluchače farmacie II. Díl, Praha, vydavatelství Karolinum, 2000, s.128