

U n i v e r z i t a P a l a c k é h o v O l o m o u c i

Přírodovědecká fakulta

Katedra fyzikální chemie

**Studium vlivu obsahu kluzných látek při tabletování
farmaceutických směsí**

Bakalářská práce

Autor:

Školitel:

Konzultant:

Nicole Klegová

RNDr. Robert Pucek, Ph.D.

Ing. Lucie Jezerská, Ph.D.

Studijní program:

Studijní obor:

Forma studia:

B 1407 Chemie

Aplikovaná chemie

Prezenční

Olomouc 2014

P a l a c k ý U n i v e r s i t y i n O l o m o u c

Faculty of Science

Department of Physical Chemistry

**Study of the lubricant content effect in tableting process of
pharmaceutical formulas**

Bachelor thesis

Author:

Nicole Klegová

Supervisor:

RNDr. Robert Pucek, Ph.D.

Consultant:

Ing. Lucie Jezerská, Ph.D.

Studijní program:

B 1407 Chemie

Studijní obor:

Aplikovaná chemie

Forma studia:

Prezenční

Olomouc 2014

PROHLÁŠENÍ

Tato bakalářská práce byla vypracována na Univerzitě Palackého, Přírodovědecké fakultě v Olomouci v období září 2013 – duben 2014.

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou v seznamu použité literatury.

Souhlasím s tím, že práce je prezenčně zpřístupněna v knihovně Katedry fyzikální chemie, Přírodovědecké Fakulty, Univerzity Palackého v Olomouci.

V Olomouci dne

.....
Vlastnoruční podpis

Chtěla bych na tomto místě poděkovat svému školiteli RNDr. Robertovi Pruckovi, Ph.D., za odborné vedení a motivaci k mé práci. Dále bych chtěla poděkovat své konzultantce Ing. Lucii Jezerské, Ph.D., která mi pomohla v celém průběhu mé práce a poskytla mi potřebná data distribuce velikosti částic laserem.

Můj velký dík také patří mým rodičům, za jejich podporu v průběhu celého studia.

Bibliografická identifikace:

Jméno a příjmení autora: Nicole K legová

Název práce: Studium vlivu obsahu kluzných látek při tabletování farmaceutických směsí

Typ práce: Bakalářská

Pracoviště: Katedra fyzikální chemie

Vedoucí práce: RNDr. Robert Pucek, Ph.D.

Rok obhajoby práce: 2014

Abstrakt:

Tato bakalářská práce je zaměřena na studování vlivu obsahu kluzných látek při tabletování farmaceutických směsí. V této práci je kluznou látkou stearan hořečnatý v různých koncentracích a léčivou látkou kyselina listová. V průběhu práce byl studován vliv obsahu kluzné látky a lisovací síly na disoluční profily účinné látky, pevnost, oděr, hmotnost, výšku a rozpad tablet.

Experimentálně bylo zjištěno, že se zvyšujícím se obsahem stearanu hořečnatého dochází ke snížení pevnosti. Dále bylo dokázáno, že závislost výšky tablet na lisovací síle projevilo opačnou závislost s porovnáním závislosti pevnosti, která je s lisovací silou logicky rostoucí. Klesající závislost dokazuje účinek lisovací síly tabletovacího stroje. Disoluční studie ukázala, že se zvyšujícím obsahem stearanu hořečnatého se disoluce zhoršuje a zpomaluje.

Akcelerovaná stabilitní studie po 1 a 3 měsících ukázala, že vzhled a jejich hmotnostní stejnoměrnost byly v normě dle předepsané specifikace. Ani u stanovení obsahu API vyrobených tablet nemá stabilitní studie výrazný vliv. U testování pevnosti tablet se ukázalo, že i po akcelerované době se pevnost tablet zhoršuje s rostoucí koncentrací stearanu hořečnatého.

Klíčová slova: kluzná látka, stearan hořečnatý, kyselina listová, tablety, disoluce, API, stabilitní studie

Počet stran: 52

Počet příloh: 1 CD ROM

Jazyk: čeština

Bibliographical identification:

Author's first name and surname: Nicole K legová
Title: Study of the lubricant content effect in tableting process of pharmaceutical formulas
Type of thesis: Bachelor
Department: Department of Physical Chemistry
Supervisor: RNDr. Robert Pucek, Ph.D.
The year of presentation: 2014

Abstract:

This bachelor thesis is focused on the study of the effect of content of sliding substances during the tableting of pharmaceutical mixtures. In this thesis, the sliding substance is magnesium stearate in various concentrations and the medicinal substance is folic acid. During the course of the thesis, the effect of content of sliding substance and pressing force on dissolution profiles of active substance, solidity, abrasion, weight, height and decomposition of tablets was studied.

It was experimentally found out that with the increasing content of magnesium stearate, the decrease of solidity occurs. It was further proven that the dependence of the height of tablets on pressing force demonstrated the opposite dependence in comparison with the dependence of solidity which logically increases with the pressing force. The decreasing dependence proves the effect of pressing force of the tablet machine. The dissolution study showed that with the increasing content of magnesium stearate, the dissolution worsens and slows down.

The accelerated study of stability after 1 and 3 months showed that the appearance and their weight uniformity were within standards according to the prescribed specification. Neither at the determination of content of API of the produced substances, the study of stability does not have any substantial effect. During the testing of solidity of tablets, it was revealed that even after the accelerated period of time the solidity of tablets worsens together with the increasing concentration of magnesium stearate.

Keywords: sliding substance, magnesium stearate, acid folic, tablets, API, disolution, study of stability

Number of pages: 52

Number of appendices: 1 CD ROM

Language: Czech

OBSAH

OBSAH	9
1 ÚVOD	11
2 TEORETICKÁ ČÁST	12
2.1 Tablety	12
2.2 Excipienty	13
2.2.1 Plniva	13
2.2.2 Pojiva	14
2.2.3 Rozvolňovadla	15
2.2.4 Kluzné a mazací látky	15
2.3 Prášky a jejich vlastnosti	16
2.4 Výroba tablet	19
2.5 Hodnocení tablet	21
2.5.1 Hmotnostní stejnoměrnost tablet	21
2.5.2 Obsahová stejnoměrnost	21
2.5.3 Oděr tablet	22
2.5.4 Zkouška rozpadavosti tablet	22
2.5.5 Zkouška pevnosti tablet	22
2.5.6 Stanovení vlhkosti	22
2.5.7 Zkouška disoluce	22
2.5.8 Hodnocení stability	23
3 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	25
3.1 Použité látky	25
3.2 Použité přístroje	26
3.3 Analytické postupy	27
3.3.1 Příprava zásobního roztoku	27
3.3.2 Příprava kalibračních roztoků	27
3.4 Pracovní postupy	27
3.4.1 Příprava tabletoviny	27
3.4.2 Příprava tablet	27
3.4.3 Stanovení fyzikálních vlastností	28
4 VÝSLEDKY A DISKUZE	32
4.1 Hodnocení vlastností vstupních surovin	32
4.1.1 Hodnocení tokových vlastností směsí	32
4.1.2 Distribuce velikosti částic	34
4.1.3 Hodnocení tvaru částic SEM	34
4.1.4 Příprava placebo a tabletovin	35
4.1.5 Hodnocení pevnosti tablet	37
4.1.6 Hodnocení výšky tablet	38
4.2 Studium disoluce připravených tablet	41
4.2.1 Kalibrační závislost	41

4.2.2	Disoluční profily při různých pH.....	42
4.2.3	Vliv obsahu StMg na disoluční profil kyseliny listové	43
4.3	Stabilitní hodnocení tablet s kyselinou listovou	44
4.3.1	Akcelerovaný stabilitní test	44
5	SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	47
6	ZÁVĚR	48
7	SUMMARY	50
8	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	52

1 ÚVOD

Tablety jsou nejčastěji používanou lékovou formou. Společně s tobolkami patří mezi pevné lékové formy. Získáme je slisováním stejných objemů částic, formováním nebo lyofilizací. Rozlišujeme několik druhů tablet pro perorální podání, patří mezi ně neobalené, obalené a enterosolventní tablety. Tablety jsou obvykle válcovitého tvaru, ploché nebo čočkovité. K usnadnění jejich rozdělování mohou mít rýhy nebo mohou být označeny nápisem či značkami. Mezi jejich výhody patří přesné dávkování, vysoký aplikační komfort, dlouhodobá odolnost a dobrá biologická dostupnost. Nevýhodou je pomalejší nástup účinku ve srovnání s perorálními roztoky, jelikož se léčivo stává biologicky dostupným, až po rozpadu tablety. Tablety nelze použít při poruchách trávicího ústrojí. [1,3,5]

Výroba tablet zahrnuje několik kroků. U tablet, které se vyrábí přímým lisováním, zahrnuje výroba navažování účinných a pomocných látek, síťování, homogenizaci a tabletování. Vyrobene tablety musí dodržet vyžadovaná jakostní kritéria. Hodnocení jakosti tablet zahrnuje zkoušku rozpadu, disoluce, pevnosti tablet dále stanovení obsahové stejnoměrnosti, průměrné hmotnosti a oděru.

Bakalářská práce je zaměřena na vliv různého obsahu kluzné látky v rozsahu 0 – 2,5 % na proces tabletování. Mezi zkoumané pomocné látky patří stearan hořečnatý a mannitol. Účinnou látkou API (active pharmaceutical ingredient) byla zvolena kyselina listová.

Cílem mé práce má být zhodnocení vlivu jednotlivých příměsí pomocí zkoušky disoluce, pevnosti, oděru a rozpadu tablet.

2 TEORETICKÁ ČÁST

2.1 Tablety

Tablety (*Tabulettae*) jsou pevné přípravky s obsahem jedné nebo více léčivých látek v jedné tabletě. Jsou to tuhé, pevné výlisky z práškovitých léčivých a pomocných látek (tabletoviny). [1]

Rozlišuje se několik druhů tablet pro perorální podání:

Neobalené tablety (*Tabulettae non obductae*) – jsou to jednovrstevné nebo vícevrstevné tablety vzniklé prostým lisováním částic. Neobalené tablety odpovídají obecné definici tablet, u těchto tablet není patrná žádná známka obalování.

Obalené tablety (*Tabulettae obductae*) – jsou tablety tvořeny jádrem pokrytými jednou vrstvou (potahované tablety) nebo více vrstvami. Obalené tablety mají hladký povrch, který je často zbarven a může být leštěný. Látky, které jsou určeny k obalování, jsou obvykle ve formě roztoků nebo suspenzí. Pokud je tableta obalena vrstvou velmi tenkého polymeru, jedná se o filmem potažené tablety.

Šumivé tablety (*Tabulettae effervescentes*) – obsahují kyseliny, uhličitany nebo hydrogenuhličitany, které vyhovují při používání v potravinářství. V praxi se však využívají jen kyseliny, nejčastěji citrónová. Za přítomnosti vody prudce reagují za vzniku oxidu uhličitého. Tyto tablety jsou určeny k rozpouštění nebo k dispergaci ve vodě před podáním. Jakostní požadavek je, aby se v teplé vodě o teplotě 15–25 °C rozpustily do 5 minut.

Tablety pro přípravu roztoků (*Tabulettae pro solutione*) – jsou to tablety určeny k rozpouštění ve vodě před podáním za vzniku roztoku. Rozpadavost těchto tablet je obvykle do tří minut.

Tablety pro přípravu disperze (*Tabulettae pro dispersione*) – tyto tablety jsou určeny k dispergaci ve vodě před podáním za vzniku disperze.

Perorální tablety dispergovatelné v ústech (*Tabulettae perorales pro dispersione*) – jsou to neobalené tablety, které se v ústech rychle dispergují ještě před jejich spolknutím.

Tablety s řízeným uvolňováním (*Tabulettae cum liberatione modificata*) – jsou obalené nebo neobalené tablety, které jsou připraveny pomocí vybraných pomocných látek a vybraných postupů, aby se dosáhlo vhodné rychlosti uvolňování léčivé látky v určitém místě a čase.

Enterosolventní tablety (*Tablettae enterosolventes*) – jsou to tablety s řízeným uvolňováním odolným vůči žaludeční tekutině a uvolňující léčivou látku ve střevní tekutině. Jsou pokryty acidorezistentním obalem.

Tablety působící v dutině ústní (*Tablettae orales*) – tablety určeny k pomalému nebo rychlému uvolňování léčivých látek v ústní dutině. Tablety obsahující léčivé látky s lokálním nebo celkovým účinkem.

Žvýkací tablety (*Tablettae manducabiles*) – tyto tablety jsou u nás málo rozšířenou formou. Mohou obsahovat systémově působící léčiva, protože ta se vstřebávají sliznicí ústní dutiny. Vyrábějí se ze základů používaných na žvýkačky, často obsahující cukry, mannitol. [1]

2.2 Excipienty

Pevné lékové formy obsahují kromě účinných látek také excipienty tzv. pomocné látky. Pomocné látky umožňují formování lékové formy, určují její vlastnosti, ovlivňují biologickou dostupnost léčiva a mají vliv na stabilitu léku. Usnadňují svými chemickými a fyzikálními vlastnostmi zpracování léčivých látek na lék s charakteristickou lékovou formou. Jsou rozděleny podle jejich hlavních funkcí. [1,3]

2.2.1 Plniva

Plniva jsou látky, které doplňují objem léčivé látky na technologicky potřebnou hmotnost tablety. Ovlivňují vnitřní strukturu výlisku, usnadňují lisovatelnost tablet. Zlepšují výsledné vlastnosti tablet, především pevnost a rozpad tablet. [7]

Rozdělení plniv:

- Anorganické látky:

Fosforečnan vápenatý (*Calcii phosphas*) – jedná se o látku pro přímé lisování, která je vhodná pro vlhkou granulaci. Jde o bílý nebo téměř bílý prášek, který je prakticky nerozpustný ve vodě. Rozpouští se ve zředěné kyselině chlorovodíkové a zředěné kyselině dusičné.

Hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát (*Calcii hydrogenphosphas dihydricus*) – tato látka je určena pro přímé lisování. Nemá se používat u léčivých látek, které jsou citlivé na pH vyšší než 7. Má abrazivní působení na trny a matrice tabletovacích lisů.

- **Monosacharidy**

Mannitol – dříve se hlavně používal při přípravě orálních tablet (sladký, lepivý). Je vhodný pro přímé lisování, existuje ve čtyřech polymorfních formách. Práškový mannitol má špatnou sypnost i lisovatelnost, proto se vyrábí granulovaný (přímé lisování). [8]

Sorbitol – jedná se o izomer mannitolu. Existuje ve čtyřech krystalických polymorfních formách a bezvodé formě. Používá se především pro výrobu žvýkacích tablet a oproti mannitolu je vysoce hygroskopický.

- **Disacharidy**

Sacharosa – je bílý nebo téměř bílý krystalický prášek. Může být také ve formě lesklých bezbarvých, bílých nebo téměř bílých krystalů. Používá se jako plnivo pro výrobu žvýkacích tablet. Je snadno rozpustná ve vodě.

Laktosa – patří mezi nejčastěji používané plnivo, je složena z glukosových a galaktosových jednotek. Jedná se o přírodní disacharid získaný z kravského mléka. Vyskytuje se ve dvou formách: monohydrát alfa forma a bezvodá beta forma. [14]

- **Polysacharidy**

Škrob kukuřičný – je matně bílý až slabě nažloutlý velmi jemný prášek. Prakticky nerozpustný ve studené vodě a 96 % ethanolu.

Celulosa prášková – připravuje se mechanickou cestou, mletím celulosy. Jedná se o jemný prášek, který se používá jako plnivo pro přímé lisování. Zlepšuje sypnost a lisovatelnost.

2.2.2 Pojiva

Pojiva jsou látky, které se přidávají do granulátů a tablet ke zvýšení pojivých vlastností jejich součástí. Primárním kritériem je kompatibilita pojiva s ostatními součástmi tabletoviny. Pojiva se přidávají do tabletoviny jako roztok až gel, nebo jako látky tuhé, které se aktivují rozpouštědlem použitým při granulaci. Nejdůležitější pojiva jsou škrob, celulosové deriváty a želatina. [1]

Methylcelulosa (*Methylcellulosum*) – jedná se o polymethylether celulosy. Jde o bílý, nažloutle bílý až šedobílý prášek nebo granule. Rozpouští se lépe ve studené než teplé vodě. Uplatňuje se při granulaci.

Hydroxypropylcelulosa (*Hydroxypropylcellulosum*) – jde o bílý, nažloutle bílý prášek nebo granule. Je hygroskopická ve vysušeném stavu. Používá se při vlhké granulaci i do vitamínových přípravků. Je prakticky nerozpustná v horké vodě.

Škrobový sirup – je pojivem pro výrobu cukrem obalovaných tablet. Jedná se o směs glukosy, dextrinu, maltosy a jiných látek, které se vyrábějí z různých druhů škrobů. Je silně viskózní čirá, sladká hmota, která je základní surovinou na výrobu cukrovinek.

Povidon (*Povidonum*) – nebo také polyvinylpyrrolidon. Používá se v nevodných roztocích, je ve formě bílého prášku nebo ve formě vloček.

2.2.3 Rozvolňovadla

Rozvolňovadla neboli látky podporující rozpad mají usnadnit rozpad tablety. Přidávají se k tabletovině buď před granulací, pak jsou přítomny intragranulárně nebo až k suchému granulátu, pak jsou přítomny extragranulárně. Přidáním rozvolňovadel ke granulátu je výhodné, neboť překrývají nepříznivý vliv, který mají antiadhezivní a kluzné látky hydrofobního charakteru.

Mezi nejčastěji používané rozvolňovadla patří především škroby, modifikované škroby a mikrokrytalická celulosa.

Používanými rozvolňovadly jsou galaktomany, což jsou rostlinné polysacharidy obsažené v luštěninách. Známy je Karubin a Kroskaramelosa. Jsou to bobtnající látky, které tímto umožňují podporu mechanický rozpad.

2.2.4 Kluzné a mazací látky

Tyto látky při výrobě tablet zlepšují tokové vlastnosti tabletoviny a ulehčují plnění matrice. Dále zmenšují tření mezi tabletou a stěnou matrice při vysouvání tablety a zabraňují lepení tablet na stěny matric a razidel. Podle těchto funkcí rozlišujeme kluzné látky a antiadhezivní látky (mazadla). Většina pomocných látek patřících do této skupiny má obě vlastnosti. [1]

Kluzné látky se uplatňují v první fázi lisovacího procesu. Snižují tření mezi částicemi v násypce a mezi částicemi v matrici ve fázi předlisování. Mají vliv na homogenitu tablet a přispívají k lepší hmotnostní stejnoměrnosti tablet. Nejčastěji používané kluzné látky jsou stearan hořečnatý, mastek a koloidní oxid křemičitý. [12,13]

Mazací (antiadhezivní) látky zmenšují tření a zabraňují lepení. Jelikož má většina mazadel hydrofobní charakter prodlužují dobu rozpadu, zpomalují rozpouštění a snižují pevnost tablet.

Stearan hořečnatý (*Magnesii stearas*) – je směs hořečnatých solí mastných kyselin, a to především z palmitové a stearové kyseliny. Jedná se o bílý, lehký, jemný prášek téměř bez zápachu. Je nerozpustný ve vodě a ethanolu.

Mastek (*Talcum*) – jedná se o jednodlonný minerál, který je na omak mastný. Je v kyselinách nerozpustný, žháním tvrdne. V chemickém průmyslu se užívá jako plnidlo kosmetiky.

Oxid křemičitý koloidní bezvodý (*Silica colloidas anhydrica*) – má vzhled bílé práškovité nebo krystalické látky. Je velmi odolný vůči kyselinám, s výjimkou kyseliny fluorovodíkové. V množství 0,1 – 0,5 % zlepšuje tokové vlastnosti prášků, při použití množství 1 – 2 % ovlivňuje příznivě rozpad tablet.

Ve vodě nerozpustná mazadla jsou stearany, kyselina stearová a mastek. Pokud je do směsi přidána kluzná látka, tablety se obvykle neolupují, nelámou apod. Hladký povrch tablet je způsoben stearanem nebo vlivem potahovací suspenze.

Kyselina stearová (*Acidum stearicum*) – jedná se o vyšší mastnou kyselinu a je jednou z mnoha organických (karboxylových) kyselin. Je obsažena v přirozených tucích a je to bílá, pevná látka. Nerozpustná ve vodě a dobře rozpustná v 96 % ethanolu.

2.3 Prášky a jejich vlastnosti

Většina léčivých a pomocných látek pro výrobu tablet je v pevném stavu jako amorfni prášek nebo krystaly. Jejich vlastnosti, mezi které patří velikost a tvar částic, polymorfie krystalů, hustota, teplota tání, obsah vody, tokové vlastnosti (sypnost) a mísitelnost mají vliv na zpracování do konečné podoby tablet. [1,2]

Polymorfie krystalů

Léčivé látky se mohou vyskytovat ve více krystalových strukturách (uspořádání krystalové mřížky). Krystalové modifikace (polymorfy) vznikají na základě změn podmínek krystalizace (rozpouštědlo, teplota, způsob chlazení). Polymorfy jedné látky se liší ve fyzikálních vlastnostech, především v rozpustnosti a rychlosti rozpouštění, tokovými vlastnostmi a stálostí v tuhém stavu. Je důležité znát krystalovou stavbu každé látky a použít tu krystalovou modifikaci, která je nejvýhodnější pro daný účel. Praktickému využití krystalických modifikací léčivých látek se věnuje velká pozornost.

Tokové vlastnosti prášků (sypnost)

Sypnost je důležitá pro zpracování prášků do formy tuhých léků. Prášky mohou být volně tekoucí až netekoucí. Tokové vlastnosti zlepšují do určité míry větší částice, velké množství jemných částic tok zhoršuje. Mnohem lepší tokové vlastnosti mají částice s pravidelným tvarem a hladkým povrchem než ploché a jehličkové krystaly. Velmi negativní dopad na tok má i zvýšená vlhkost.

Tokové vlastnosti prášků udává sypný úhel α , který se stanovuje přímo úhloměrem nebo se vypočítá podle vztahu (1)

$$\operatorname{tg} \alpha = \frac{h}{r} \quad (1)$$

kde h je výška a r je poloměr kužele, který se utvoří při nasypání prášku na volnou podložku nebo na podložku s okrajem. Sypný úhel se může měřit i při naklonění hranolu naplněného práškem a ze sklonu hladiny prášku v otočném válci. Minimální úhel je 25° , prášky s dobrým tokem mají sypný úhel do 40° . Pokud je sypný úhel větší než 50° je tok prášku obtížný nebo žádný.

Teplota tání

Na teplotu tání se bere zřetel při sušení a tabletování, kdy se pracuje za zvýšené teploty. Nízké teploty tání působí obtíže při lisování, tímto vlivem se materiál zahřívá a s pomocnými látkami tvoří eutektika o nižší teplotě tání, což má negativní vliv na jejich zpracování.

Hustota

Hustota je poměr hmotnosti a objemu prášku. Rozlišujeme hustotu sypnou, setřesnou, zdánlivou a skutečnou.

Sypná hustota je hustota prášku, který je volně nasypán do nádoby. Může se měřit pomocí odměrného válce, do kterého se sype předem prosátý prášek. Ve volumetru se prášek prosype přístrojem a zváží se jeho množství ve sběrači vzorku. Jako další možnost měření je zvážení hmotnosti předem prosátého prášku v nádobě o známém objemu.

Setřesná hustota je získána mechanickým sklepáváním odměrného válce obsahujícího práškovitý vzorek. Po zaznamenání původního objemu je válec mechanicky sklepáván, až do doby, kdy jsou pozorovány další malé změny objemu. [2]

Zdánlivá hustota zahrnuje póry uvnitř částic. Stanovuje se ve rtuťovém pyknometru, kdy rtuť vyplní prostory mezi částicemi, ale také vytlačí vzduch z prostoru v částicích.

Skutečná (pravá) hustota shoduje se s hustotou výchozích látek. Stanovuje se pomocí heliového pyknometru. Skutečná hustota se od zdánlivé liší v tzv. vnitřní pórovitosti částic.

Mísitelnost prášků

Souvisí s tokovými vlastnostmi, závisí především na distribuci a velikosti částic. Při mísení se částice jedné látky rozdělují mezi částice druhé. Prášky, které jsou dobře mísitelné, mají částice kulaté a jejich hustota je blízká. Mísitelnost zhoršuje velké množství jemných podílů nebo nepravidelný a hrubý povrch částic.

Velikost částic prášků

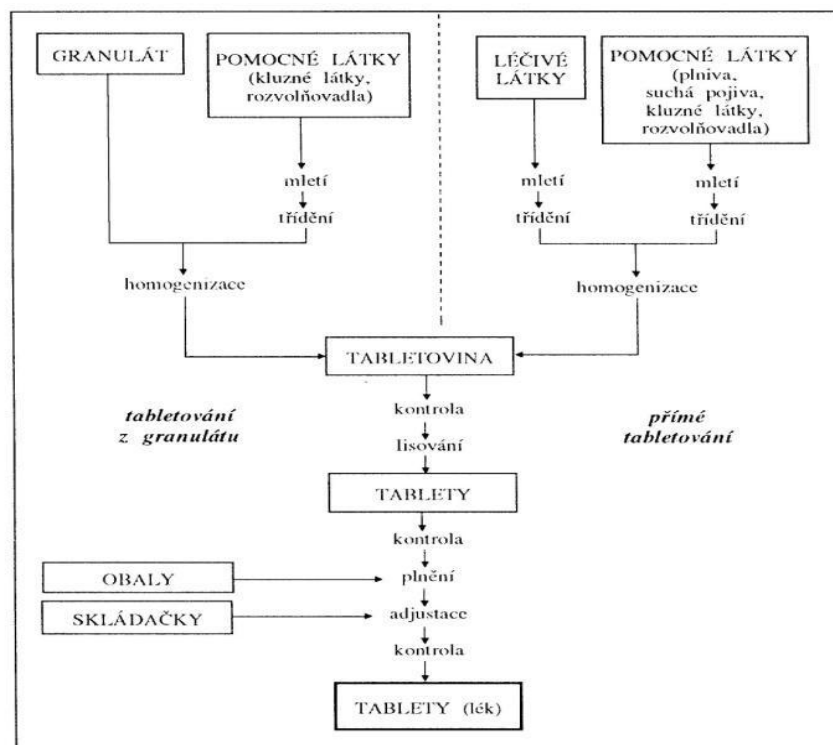
Patří mezi základní vlastnosti prášků, výrazně ovlivňuje chemické, ale zejména fyzikální a biogalenické vlastnosti léků, např. u hustoty její adsorpční schopnost, výrazně ovlivňuje také tokové vlastnosti. Na velikosti částic závisí rychlost rozpouštění účinných látek a jí podmíněná rychlost jejich uvolňování z lékových forem. Existují i vlastnosti, které ztěžují měření a charakterizaci velikosti jejich částic. Patří mezi ně nepravidelnost tvaru částic, agregace částic a přítomnost částic rozličných velikostí. Dnešním trendem měření distribuce velikosti částic ve farmacii jsou obrazová analýza ze světelného nebo elektronového mikroskopu (SEM) a laserová difrakce. [11]

Obsah vody

Léčivé a pomocné látky mohou obsahovat vodu krystalickou nebo vodu vázanou sorpcí. Krystalická voda je pevně vázaná - je součástí hydrátů (pseudopolymorfů). Volnější vazbu má sorbovaná voda, zvyšuje kohezivnost, zhoršuje tokové vlastnosti. Vodní páru na povrchu adsorbují látky s polárními skupinami, škrob a látky tvořící krystaly ji přijímají i uvnitř látky, adsorpce se mění na absorpci. Hygroskopické látky přijímají vodu (vlhkost) ze svého okolí, musí se skladovat v dobře uzavřených nádobách s vysoušecím činidlem.

2.4 Výroba tablet

Výroba tablet je schématicky znázorněna na Obr. 1. Začíná přípravou tabletoviny. Uskutečňuje se buď smícháním léčivých a pomocných látek v předepsaném poměru, nebo smícháním granulátu s pomocnými látkami, nejčastěji rozvolňovadla a kluzné látky. Pokud se zpracovává směs, která je tvořena účinnými a pomocnými látkami bez předchozí granulace, jde o tzv. přímé tabletování (lisování). [1]



Obr. 1 Schéma výroby tablet [1]

Přímé lisování je velmi ekonomické a produktivní, odpadá totiž výroba granulátů. Používá se ale omezeně vzhledem k vlastnostem a obsahu léčivých látek. Mezi hlavní nástroje tabletovacího lisu patří matrice a razidla (trny).

Nejdůležitějším procesem výroby tablet je lisování, které se provádí na tabletovacích lisech. Lisování probíhá v prostoru, který je vymezen maticí a spodním razidlem. Horní razidlo se v matici pohybuje a zajišťuje lisování tablet. Dolní razidlo zajišťuje vysunutí hotové tablety a také v matici vymezuje zespodu plnicí prostor. [4]

Lisování má tato stádia:

- Počáteční stádium
- Stádium zhutnění

- Stádium elastické (vratné) deformace
- Studium plastické deformace

Během počátečního stádia je tabletovina volně nasypána do matrice. Se zvyšujícím se tlakem dochází ke snižování výšky sloupce tabletoviny, částice se zhušťují, orientují a uspořádávají. Při elastické deformaci dochází pouze k vratným, pružným deformacím, pokud by byl tlak zrušen, došlo by k návratu do původního stavu. Pokud tlak stoupá, dojde k překročení tzv. meze toku a stádium elastické deformace je vystřídáno deformací plastickou, která je již trvalá. Tableta drží tvar, když přestane působit tlak. Většina účinných látek se řadí mezi materiály elasticko-plastické, a proto je snahou eliminovat elastickou složku a tím zlepšit průběh lisování. Elastickou složku lze vyloučit vhodně zvolenými pomocnými látkami. [3]

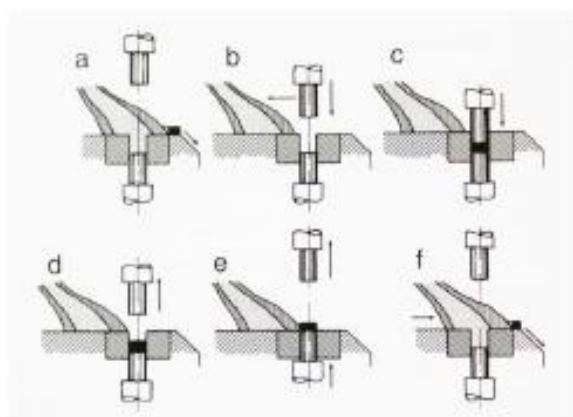
Matrice a razidla

U procesu výroby tablet rozlišujeme dva typy lisů, výstředníkový a rotorový lis. Výstředníkové lisy mají jednu matici a k ní přísluší pár razidel, v jedné matrici se může nacházet více lisovacích míst. Oproti tomu rotorovací lisy mají větší počet matic (6–30) a odpovídá tomu i počet trnů. U výstředníkových lisů je stavba horního a dolního razidla odlišná oproti tomu u rotorových lisů shodná, což však neznamená, že by razidla byla vzájemně zaměnitelná. U matic bývá zpravidla jeden otvor, můžeme použít matrice se dvěma nebo více otvory. Povrch razidel musí být leštěný a hladký, vyráběný z odolné oceli, někdy potažený vrstvou silikonu nebo teflonu. Matrice se vyrábějí také z odolných materiálů, aby snesly lisovací tlak a nepoškodily se. Razidla rozhodují o velikosti a tvaru tablet. Průměr tablet musíme volit přiměřeně k jejich hmotnosti, mohou mít různý tvar, především se dává přednost tabletám plochým, plochým se zkoseným okrajem nebo více či méně vypouklé (čočkovité). Matrice a trny mají rozhodující význam pro hladký a úspěšný průběh tabletování, proto se musí pečlivě udržovat, čistit a mazat. Po určitém čase se musí jejich povrch znovu vyleštit.

Tabletovací lisy

Mezi hlavní rozdíly mezi výstředníkovým a rotorovým lisem patří pevná matrice a pohyblivá násypka. Dále pak zhušťování horním razidlem u výstředníkového lisu oproti rotujícího stolu s 6-30 maticemi u rotujícího lisu, který má pevnou násypku a zhušťování na obou razidlech rovnoměrné. V rozdílu u mechanické odolnosti výlisku jsou

u výstředníkového lisu tablety na straně dolního razidla tvrdší, mají sklon k víčkování a výrobnost se pohybuje kolem 4000-15 000 tablet za hodinu. U rotorového lisu je tvrdost tablet na obou stranách tablety stejná, má mnohem menší tendenci k víčkování a jeho výrobnost je asi 200 000 až 600 000 tablet za hodinu. Na Obr. 2 je zobrazen průběh lisování výstředníkového lisu.



Obr. 2 Pracovní fáze výstředníkového lisu [1]

(a - plnění matrice; b,c - lisování; d,e – vysouvání tablety; f – plnění matrice a odsunutí tablety)

2.5 Hodnocení tablet

Při výrobě tablet se vyžaduje několik zkoušek tzv. mezioperační kontrola během výroby. Patří mezi ně: Hmotnostní stejnoměrnost tablet, obsahová stejnoměrnost, oděr tablet, zkouška rozpadavosti, pevnosti a disoluce tablet.

2.5.1 Hmotnostní stejnoměrnost tablet

Vybereme náhodně dvacet jednotek zkoušeného přípravku, které jednotlivě zvážíme a stanovíme jejich průměrnou hmotnost. Ze všech zvážených tablet se mohou nejvýše dvě hmotnosti lišit od povolené odchylky.

2.5.2 Obsahová stejnoměrnost

Jedná se o jakostní parametr hodnocený u tablet, a který dokazuje obsah léčivé látky ve všech tabletách v povoleném rozmezí. Zkouška na obsahovou stejnoměrnost jedno dávkových lékových forem je založena na stanovení jednotlivých obsahů léčivé látky v předepsaném počtu jednotek zkoušeného přípravku. Za použití vhodné analytické metody se stanoví jednotlivě obsahy léčivé látky u deseti náhodně vybraných jednotek zkoušeného přípravku.

2.5.3 Oděr tablet

Oděrem se rozumí poškození neobalených tablet mechanickým namáháním za definovaných podmínek, při kterém jsou vystaveny vzájemnému odírání, nárazům a pádům, čímž dochází k narušení jejich povrchu, lámání a štěpení tablet.

Uvedená zkouška je použitelná pro tablety vyrobené lisováním. Zkouška oděru se provádí v tzv. friabilátorech, což jsou různě upravené bubínky s přepážkou o vnitřním průměru 283 - 291 mm, hloubce 36 – 40 mm vyrobené z průhledného plastu s hladkým povrchem, otočné kolem vodorovné osy. Před zkouškou se testované tablety pečlivě zbaví prachu. Tablety se přesně zváží (m_1) a vloží do bubínku analyzátoru. [1,3]

2.5.4 Zkouška rozpadavosti tablet

Touto zkouškou zjišťujeme, zda se tablety za popsanych experimentálních podmínek rozpadnou v předepsaném médiu (kapalině) během předepsané doby. Rozpadavost neznamena úplnou disoluci lékové formy ani jiné účinné složky, ale je to stav, při kterém nezůstane žádný zbytek zkoušené jednotky. Výjimkou však může být měkký zbytek bez jakéhokoliv pevného jádra nebo kousků nerozpustného potahu tablet.

2.5.5 Zkouška pevnosti tablet

Při zkoušce pevnosti tablet se zjišťuje odolnost tablet proti rozdrčení za definovaných podmínek. Měří se síla potřebná k rozdrčení tablety. Zkoumanou tabletu umístíme mezi dvě čelisti přístroje, a jakmile se tableta rozdrčí, zaznamenává se destrukční síla. Tato zkouška se provádí u deseti tablet, na jejich tlak potřebný k jejich rozdrčení má vliv i velikost, tvar a půlící rýha tablety. Destrukční síla, se uvádí v jednotkách newton.

2.5.6 Stanovení vlhkosti

Obsah vlhkosti stanovujeme gravimetricky z rozdílu hmotností vzorku materiálu před a po vysušení. Měření vlhkosti surovin (tabletovin) probíhá na analytických vahách s vestavěnou infračervenou lampou.

2.5.7 Zkouška disoluce

Disoluční testy neboli testy rozpustnosti umožňují stanovení množství uvolněné léčivé látky (API – Active Pharmaceutical Ingredient) z pevné lékové formy v dané kapalině a v daném časovém úseku. Stanovuje se množství uvolněné API z pevné lékové formy s běžným nebo modifikovaným (prodlouženým, zpožděným) uvolňováním v různých

disolučních médiích, jejichž volba závisí na rozpuštění lékové formy v daném cílovém místě trávicího traktu. Využívá se např. média s kyselinou chlorovodíkovou, tlumivé roztoky acetátové nebo fosforečnanové, umělé střevní nebo žaludeční šťávy a další roztoky. Ve stanovených časových intervalech, ve kterých se dle evropského předpisu EMEA CPMP/QWP/604/96 uvolní 20-30 %, 50 % a 80 % API se určí obsah uvolněné léčivé látky. Výsledky těchto zkoušek jsou velmi užitečné při vývoji formulací lékových forem, pomáhají modifikovat způsob, určit místo a čas uvolňování API z lékové formy.

Používá se několik přístrojů, mezi nejčastěji používané patří [9] :

- Míchadlový přístroj
- Přístroj s košíčkem

Míchadlový přístroj

Tento přístroj se skládá obvykle z šesti válcovitých nádob s kulatým dnem, objemem 1000 ml, vyrobeného z borosilikátového skla, které jsou opatřeny víky proti odpařování disoluční tekutiny a s otvory pro hnací hřídel a pro odběr vzorku. Disoluce se zkouší ve vodní lázni při teplotě 37 ° C, do které se nádoby vkládají. Název je odvozený od lopatkového míchadla, které zabezpečuje pohyb disoluční kapaliny vzorku.

Přístroj s košíčkem

Při této metodě se používá stejné zařízení jako u míchadlového přístroje. Na hnací hřídeli má umístěný košíček vyrobený z nerezového pletiva, který je svinutý do tvaru válce. Vzorek se vkládá do košíčku oproti dnu nádoby u míchadlového přístroje. Přístroj se skládá z šesti jednotek a zkouška se provádí s šesti tabletami současně, pokud jedna z těchto tablet nevyhovuje, zkouška se opakuje s dalšími šesti tabletami, všechny musí vyhovět.

Disoluční zkouška

Vzorky se nemusí nijak připravovat. Příprava disolučního média dle lékopisných požadavků.

2.5.8 Hodnocení stability

Stabilita léčivých přípravků a doplňků stravy je vlastnost zachovat si ve stanovených mezích po určitou dobu a za stanovených podmínek uchování určené jakostní znaky. Stabilita je ověřována stabilitními zkouškami za stanovených podmínek a v předepsaném rozsahu (stabilitní studie). Stabilitní studie je soubor testů, které mají dokumentovat změny v kvalitě

testovaného produktu působením vnějších vlivů. Jejich účelem je stanovit podmínky skladování a uchovávání, vhodný obalový materiál a dobu použitelnosti přípravku.

Pro testování stability léčivých přípravků se využívají organoleptické hodnocení, dále fyzikální, chemické, biologické a mikrobiologické zkoušky. [6]

Organoleptické hodnocení – patří zde sledování vzhledu, zápachu, rozměrů pevných lékových forem, barvy a chuti.

Fyzikální zkoušky – hodnotí se disoluce, viskozita, distribuce velikosti částic, těsnost blistrů, ztráta sušením, odolnost (pevnost a oděr), rozpadačnost tablet.

Chemické zkoušky – stanovuje se disoluční profil účinné látky, obsah a nečistotní profil účinných látek.

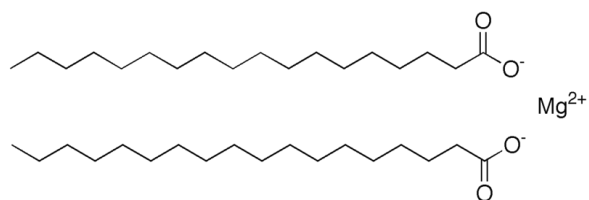
Mikrobiologické zkoušky – k těmto zkouškám se řadí především zkouška mikrobiologické nezávadnosti nebo zkouška sterility.

3 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

3.1 Použité látky

Pro výrobu tablet byly jako pomocné látky použity stearan hořečnatý a mannitol. Účinnou látkou byla kyselina listová.

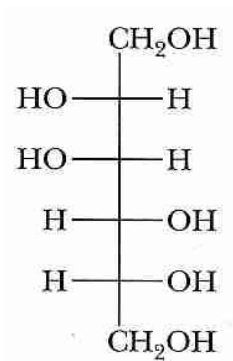
Stearan hořečnatý – jedná se o bílý, jemný prášek, téměř bez zápachu, s mírnou (nepatrnou) zvláštní chutí. Je nerozpustný ve vodě, lihu, éteru a rozpustný v horkém lihu nebo benzenu. Je neslučitelný s kyselými látkami, s účinnými látkami citlivé na alkálie a železné soli. Specifický povrch stearanu hořečnatého může být výrazně změněn odplyněním při vyšších teplotách.



Obr. 3 Vzorec stearanu hořečnatého

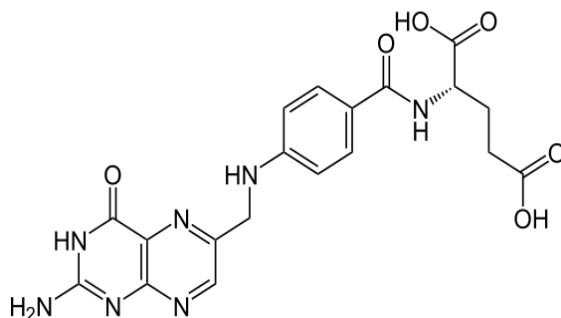
Mannitol Pearlitol – mannitol je izomer sorbitolu, jeho empirický vzorec je $C_6H_{14}O_6$. Mannitol je bílý, hygroskopický, krystalický prášek bez zápachu nebo jako sypká granule s chutí sladší než sacharóza. [2]

Jedná se o všeobecnou stabilní pomocnou látku pro farmaceutické aplikace. Je vhodný pro použití s aktivními látkami, které jsou citlivé na vlhkost. Pro pevné lékové formy se používá jako sladidlo, jako změkčovač pro želatinové kapsle nebo jako plnivo/pojivo ve formě tablet a kapslí. Vyvolává chladivý pocit v ústech. [15]



Obr. 4 Vzorec mannitolu zobrazen Fischerovou projekcí

Kyselina listová – je sloučenina složená z heterocyklu pteridinu, paraaminobenzoové kyseliny a kyseliny glutamové. Jedná se o látku rozpustnou ve vodě, která je řazena do skupiny vitamínů B (někdy také B9). Je nezbytný pro syntézu nukleových kyselin, při krvetvorbě a zvláštní význam má pro normální růst a vývoj plodu. Kyselina listová je žlutý, jemný prášek. Je obsažena především v listové zelenině (špenát, brokolice, růžičková kapusta apod.). Dobrými zdroji jsou také kvasnice a z živočišných produktů játra. Vařením se zničí až 95 %. [10]



Obr. 5 Vzorec kyseliny listové

3.2 Použité přístroje

- Analytické váhy Mettler Toledo AB 54S
- Sušicí váhy Sartorius MA 30
- Pevnostroj Sotax HT1
- Disoluční přístroj Sotax AT7 Smart
- Zařízení na rozpad tablet Pharma test PTZ 3
- Friabilátor Labio a.s. PP 02E
- Tabletovací lis JCMCO JC-DH-29 DB
- Tvrdoměr Sotax HT1

3.3 Analytické postupy

3.3.1 Příprava zásobního roztoku

Do 1000 ml odměrného válce byly naváženy 3 g hydrogenfosforečnanu draselného, poté byl odměrný válec doplněn destilovanou vodou po rysku a roztok promíchán. Z takto připraveného základního roztoku byly připraveny jednotlivé kalibrační roztoky.

3.3.2 Příprava kalibračních roztoků

Do odměrných baněk o objemu 50 ml byly připraveny kalibrační roztoky. Ze zásobního roztoku bylo do odměrných baněk postupně pipetováno 1, 3, 5, 7 a 10 ml a doplněno destilovanou vodou po rysku. Jednotlivé roztoky byly proměřeny na spektrofotometru při vlnové délce 324 nm a z těchto roztoků byl vyhotoven kalibrační graf (Obr. 22).

3.4 Pracovní postupy

V této kapitole je popsán postup přípravy tabletoviny, tablet a hodnocení jakosti tablet.

3.4.1 Příprava tabletoviny

Bylo připraveno pět tabletovin o různém složení. Jednotlivé tabletoviny se skládaly z mannitolu, kyseliny listové a příměsí kluzné látky (stearanu hořečnatého) o různé koncentraci (0 %, 1 %, 1,5 %, 2 % a 2,5 %). Mísení surovin bylo provedeno těsně před tabletováním.

3.4.2 Příprava tablet

Před tabletováním byla surovina připravena homogenizováním. Surovina byla nasypána do nerezového hrnce, ten se, se směsí surovin připravených k homogenizaci pomocí zvedáku přiložil k přírubě pracovní nádoby homogenizátoru a byl zajistěn pomocí obruče. Homogenizátor byl zapojen do sítě a nastavil se vypínač. Byly nastaveny otáčky na 10 ot/min. Připravená tabletovina byla ztabletována pomocí tabletovacího lisu.

Lis byl nastaven na požadované parametry tablet, nasypána surovina do zásobní násypky, která byla kontrolována pomocným zrcátkem a zahájeno tabletování. Během tabletování byl kontrolován v pravidelných intervalech vzhled tablet, pevnost a hmotnost. U jednotlivých koncentrací byla měněna lisovací síla od 2,4 – 8,3 kN. Bylo vyrobeno 5 šarží tablet, které měly shodnou hmotnost 200 mg, uvedené složení je v tabulce č. 1.

Tabulka 1 Složení tablet s různou koncentrací stearanu hořečnatého

% zastoupení stearanu hořečnatého	1 %	1,5 %	2 %	2,5 %	Placebo
Hmotnost Manitolu Pearlitolu SD 200, mg	193,0	192,0	191,0	190,0	195,0
Hmotnost kyseliny listové, mg	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Hmotnost stearanu hořečnatého, mg	2,0	3,0	4,0	5,0	0,0

3.4.3 Stanovení fyzikálních vlastností

- Hodnocení tokových vlastností s měsí

Použité suroviny byly hodnoceny pomocí sypné a setřesné hustoty, Hausnerova poměru a Carrsova indexu.

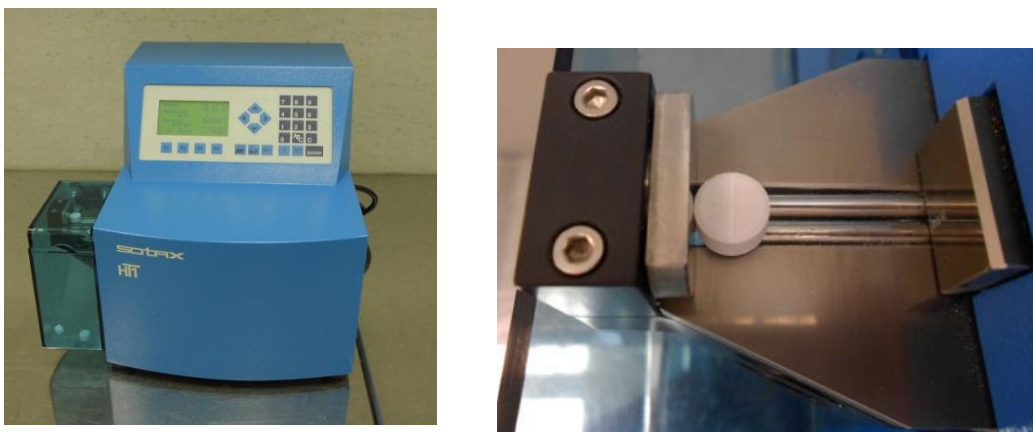
Při stanovení sypné hustoty byla látka o hmotnosti 100 g volně nasypána do suchého odměrného válce a byla odečtena hodnota zdánlivého objemu. Sypná hustota materiálu byla vypočtena jako podíl hmotnosti a zdánlivého objemu (ČL 2009, doplněk 2012).

Setřesná hustota byla určována ve speciálním vibračním zařízení s odměrným válcem o objemu 250 ml. Do suchého válce bylo nasypáno 100 g materiálu, odměrný válec byl upevněn do držáku a byla odečtena hodnota zdánlivého objemu zaokrouhlená na celé milimetry. Poté byla směs sklepana 10, 100 a 500krát a byly odečteny odpovídající zdánlivé objemy V_{10} , V_{100} a V_{500} , vypočtené z výšky zaokrouhlené na celý milimetr. Byl-li rozdíl mezi V_{100} a V_{500} větší než 2 ml, bylo provedeno dalších 500 sklepnutí. Z hmotnosti a objemu hmoty po setřepání (V_{500} nebo V_{1000}) byla určena setřesná hustota.

Mezi faktory ovlivňující stanovení sypné resp. setřesné hustoty patří průměr použitého válce, doba setřesení směsi k dosažení hodnoty setřesné hustoty a množství materiálu použitého ke zkoušce.

- Pevnost tablet

Tableta se umístila mezi čelisti s ohledem na tvar, dělicí rýhu a značení, kde je to vhodné. Při každém měření se jednotlivé tablety orientují vždy identicky vzhledem ke směru působící síly. Zkouška se provede s deseti tabletami a je třeba dbát, aby se před každým měřením z čelistí odstranily všechny zbytky rozdrčených tablet. Pevnostroj Sotax HT1 na Obr. 6.



Obr. 6 Pevnostroj Sotax HTI (vlevo), detail čelistí (vpravo)

- Rozpadavost tablet

Pro neobalené tablety je předepsaná doba 15 minut a 30 minut pro obalené tablety. Rozpadavost se určuje současně u 6 vzorků, které jsou vloženy do trubic zakončené sítím, které jsou vloženy do nádoby s předepsanou kapalinou. Vzorek vyhovuje, pokud se všechny tablety rozpadly, pokud se jedna nebo dvě dávkové formy nerozpadly, zkouška se opakuje s dalšími dvanácti tabletami. Vzorek vyhovuje požadavkům, pokud se 16 z 18 jednotlivých dávkových jednotek rozpadlo.

- Stanovení obsahu vlhkosti

Zkouška byla prováděna na sušících vahách Sartorius MA 30 (Obr. 7). Na hliníkovou misku rozložíme 3 – 4 g materiálu, které byly ozařovány IČ lampou. Zavře se víko vah, tím se spustí sušící proces. Dále se spustí tiskárna, kde se zaznamená navážka vzorku. Pokud nedojde během 50 s ke změně hmotnosti o 0,1 %, měření bylo automaticky ukončeno a vyhodnoceno. Pro výpočet ztráty sušením použijeme vztah (2):

$$LR (\%) = \frac{\text{počáteční hmotnost} - \text{konečná hmotnost}}{\text{konečná hmotnost}} \cdot 100 \% \quad (2)$$



Obr. 7 Sušící váhy Sartorius MA 30

- Hmotnostní stejnoměrnost tablet

Pro tablety, které mají průměrnou hmotnost 80 mg a méně je povolena odchylka hmotnosti 10 %, tablety o průměrné hmotnosti 80 – 250 mg mají povolenou odchylku hmotnosti 7,5 % a tablety s průměrnou hmotností 250 mg a větší mají povolenou odchylku hmotnosti 5 %.

- Obsahová stejnoměrnost

Za použití vhodné analytické metody se stanoví jednotlivě obsahy léčivé látky u deseti namátkově vybraných jednotek zkoušeného přípravku. Přípravek vyhovuje zkoušce, pokud je obsah účinné látky v každé jednotlivé jednotce v rozmezí 85 % až 115 % průměrného obsahu.

- Oděr tablet

Tablety se přesně zváží (m_1), vloží do bubínku analyzátoru a po 100 otáčkách (4 minuty) se tablety vyjmou a odstraní se z nich volný prach. Pokud není žádná tableta rozbita, rozlomena nebo její větší část odštípnuta, zváží se tablety s přesností na miligramy (m_2). Pro tablety do hmotnosti 650 mg/ks se bere 20 tablet, pro tablety nad 650 mg/ks se bere 10 tablet. Oděr tablet se vyhodnocuje jako procentuální úbytek výchozí hmotnosti tablety. Úbytek hmotnosti do 1 % se považuje za vyhovující výsledek. Friabilátor na zkoušku pevnosti je na Obr. 8.



Obr. 8 *Friabilátor*

- Zkouška disoluce

Zkouška se prováděla na zařízení Sotax AT7Smart (Obr. 9). Do speciální nádoby se vlije připravené médium a vytemperuje na $37 \pm 0,5$ °C.

Do nádobek vložíme jednotku (tabletku) a do nádob zasuneme míchadla (rychlost otáček se nastaví na přístroji). V předepsaných časových intervalech nebo v každém stanoveném čase odebíráme pomocí pipety vzorek z místa uprostřed mezi hladinou disolučního média a horní hranou rotujícího košíčku nebo míchadla, nejméně však 1 cm od stěny nádoby. Vhodnými analytickými metodami ve vzorku stanovíme obsah uvolněné účinné látky. [2]



Obr. 9 *Disoluční (míchadlový) přístroj Sotax*

4 VÝSLEDKY A DISKUZE

4.1 Hodnocení vlastností vstupních surovin

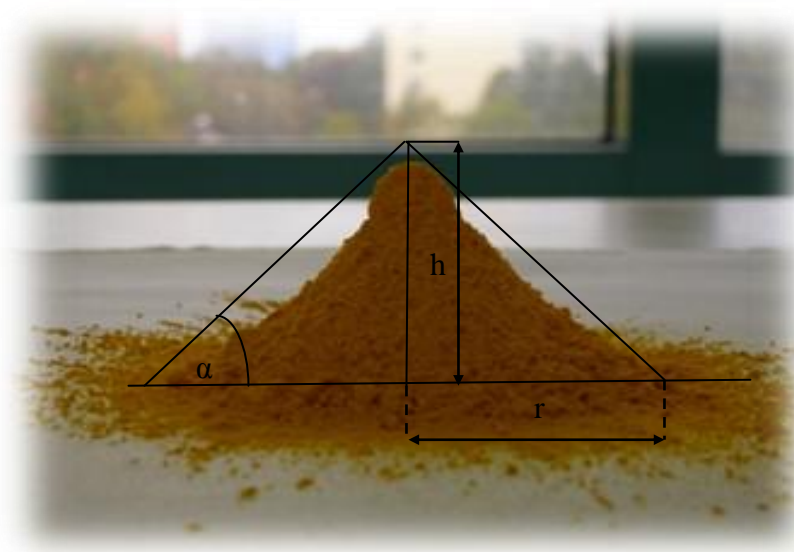
Cílem této kapitoly bylo vyhodnocení vlastností vstupních surovin. Byla hodnocena sypná a setřesná hustota za účelem charakterizace tekutosti a sypné vlastnosti vstupních surovin, distribuce velikosti částic a skenovací elektronové mikroskopie za účelem zjištění velikosti a tvaru částic Manitolu Pearlitolu, kyseliny listové a stearanu hořečnatého.

4.1.1 Hodnocení tokových vlastností směsí

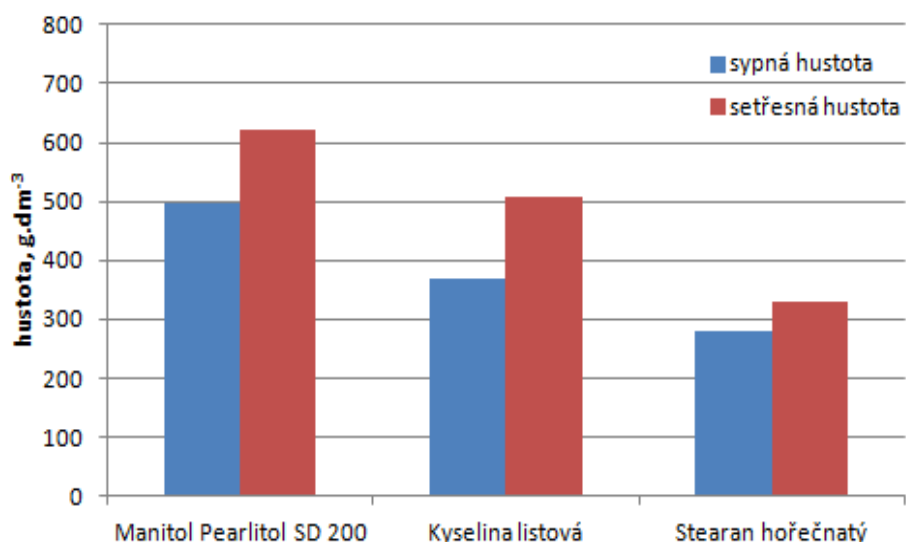
Hodnoty naměřených hustot jsou uvedeny v tabulce č. 2. Grafické porovnání je uvedeno na Obr. 11. Ukázka měření sypného úhlu kyseliny listové je uvedena na Obr. 10.

Tabulka 2 Hodnoty sypných a setřesných hustot použitých surovin

Surovina	Číslo šarže	Vlhkost, %	Sypná hustota, g.dm ⁻³	Setřesná hustota, g.dm ⁻³	Sypný úhel, °
Manitol Pearlitol SD 200	E9446	0,19	495,5	620,88	32,76
Kyselina listová	116963	0,29	368,1	506,25	47,96
Stearan hořečnatý	C206407	0,15	278,1	329,62	42,02



Obr. 10 Měření sypného úhlu kyseliny listové



Obr. 11 Grafické porovnání sypné a setřesné hustoty vstupních surovin

Nejvýraznější rozdíly mezi sypnou a setřesnou hustotou byly zjištěny u účinné látky kyseliny listové (138 g.dm^{-3}), ze kterých vyplývá špatná tokovost suroviny. Toto potvrdily také hodnoty Hausnerova poměru, Carrsova indexu a sypného úhlu uvedené v (0).

Platí, že čím jsou získané hodnoty Hausnerova poměru a Carrsova indexu nižší, tím má surovina lepší tokové vlastnosti.

Tabulka 3 Hodnoty Hausnerova poměru, Carrsova indexu a sypného úhlu použitých surovin

Surovina	Hausnerův poměr	Carrsův index (%)	Sypný úhel (°)	Charakter toku
Manitol Pearlitol	1,253	20,19	32,76	Dobrý
Kyselina listová	1,375	27,28	47,96	Špatný
Stearan hořečnatý	1,185	15,62	42,016	Průměrný

Stanovení Carrsova indexu a s tím úzce spojeného Hausnerova poměru z hustot prášků (surovin) je jednoduchá, rychlá a oblíbená metoda k charakterizaci předpokládané tokovosti. Avšak k detailnější analýze tokových vlastností je nutné stanovit také distribuci velikosti částic surovin a tvar částic, které by upřesnili predikci chování směsi. Tímto by mohly být

eliminovány tokové problémy a byl by zjednodušen výběr vhodných pomocných látek pro další formulace obsahující tytéž suroviny.

4.1.2 Distribuce velikosti částic

Pomocí laseru byly změřeny velikosti částic jednotlivých surovin. Jednotlivé hodnoty jsou uvedeny v následující tabulce č. 4.

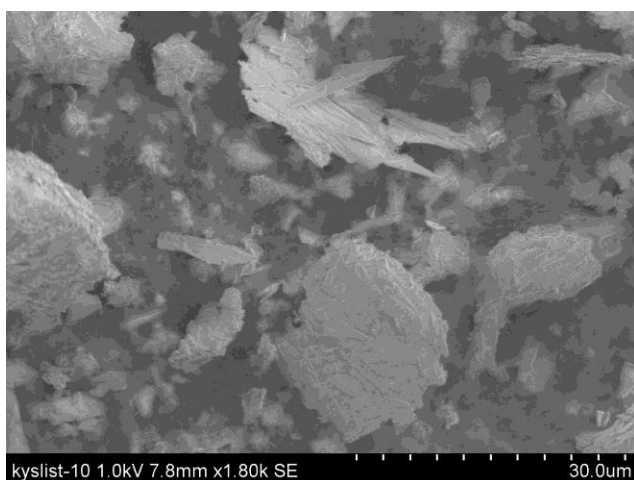
Tabulka 4 Hodnoty distribuce velikosti částic

Velikost částic	d 10 μm	d 50 μm	d 100 μm	Průměr, μm
Manitol Pearlitol	27,54	87,4	189,21	100,05
Kyselina listová	2,97	12,4	33,76	15,66
Stearan hořečnatý	6,44	18,87	42,99	22,26

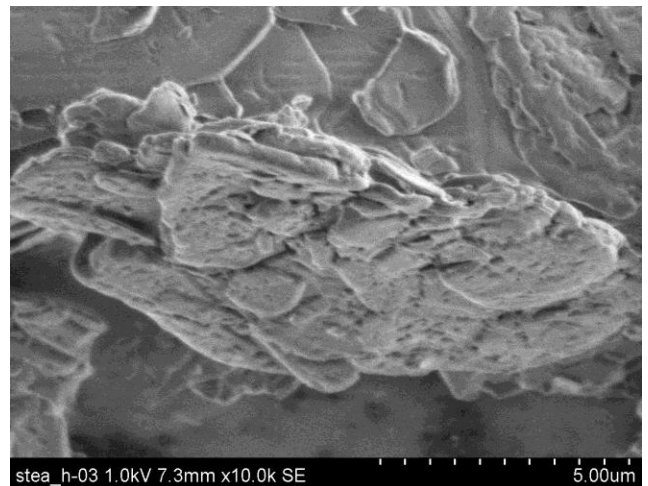
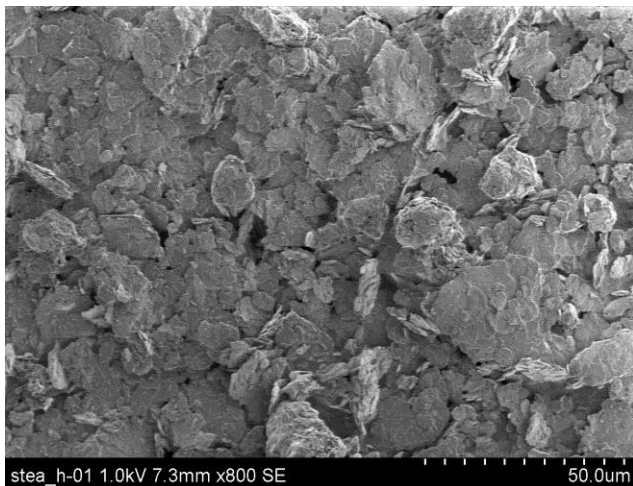
* d 10 μm - průměr částic do 10 μm

4.1.3 Hodnocení tvaru částic SEM

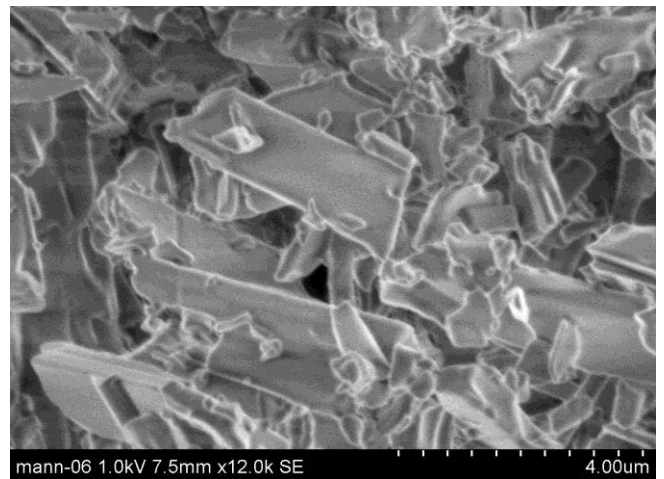
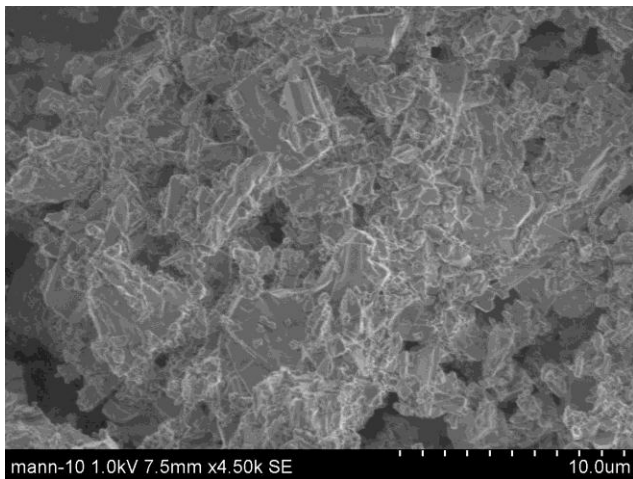
Z fotografií pořízených metodou SEM kyseliny listové na Obr. 12 je patrné, že se jedná o úlomky částic různých velikostí v oblasti 0 – 30 μm . Jedná se o šupinky s ostrými hranami, které vzájemným zaklíněním způsobují špatnou tokovost definovanou také měřením sypného úhlu a hustot. Ze SEM fotografií stearanu hořečnatého na Obr. 13 lze pozorovat shlukování částic ve tvaru zaoblených šupinek do agregátů o velikosti až 30 μm . Částice manitolu na Obr. 14 lze popsat také jako úlomky částic, které nabývají obdélníkových tvarů zaoblených hran, které přispívají k lepší tokovosti suroviny (dobrý charakter toku).



Obr. 12 Kyselina listová



Obr. 13 *Stearan hořečnatý*



Obr. 14 *Manitol Pearlitol*

4.1.4 Příprava placebo a tabletovin

Za účelem zjistit, zda je vůbec možné směs v takovém složení ztabletovat bylo nutné otestovat tabletování placebo.

Tabletování: Zkouška Placeba

Složení prvního placebo je uvedeno v tabulce č. 5. Tablety byly vytvořeny na laboratorním výstředníkovém lisu (čochky 9 mm). Pevnost tablet byla postupně nastavována na cca 90 N. Vzhled tablet byl dobrý, tablety byly lesklé, pevné a nelámavé. Placebo bylo vyhovující. K dalším experimentům vyhodnocující pevnost, rozpad a oděr tablet bylo vhodné.

Tabulka 5 Složení placebo přípravku kyseliny listové.

	číslo šarže	procentuální zastoupení	hmotnost, g
Manitol Pearlitol SD 200	E944G	98%	490
Stearan hořečnatý	C 206407	2%	10
celkem		100%	500

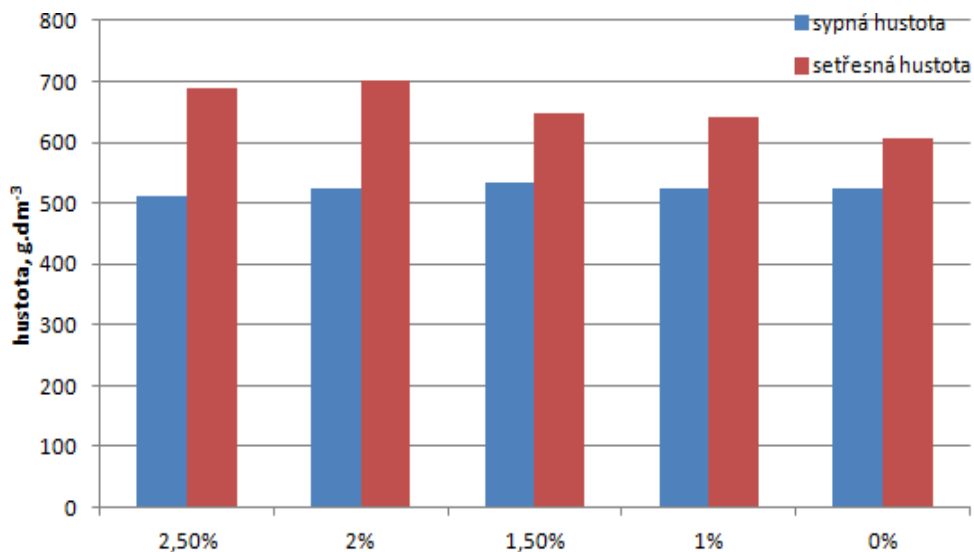
Tabletování: Příprava tabletovin s API

S cílem určit vliv množství stearanu hořečnatého na pevnost tablet, oděr, rozpad tablet a jejich disoluci v závislosti na lisovací síle byla provedena řada experimentů. Poměr vstupních surovin byl měněn tak, aby zastoupení stearanu hořečnatého bylo od 0 - 2,5%. Hmotnost tablety byla 200 mg (8 mm čocky) a obsahovala 5 mg účinné látky – kyseliny listové na Obr. 15. Příprava tabletoviny obsahuje tři kroky homogenizace. Homogenizace I je smísení účinné látky, tj. kyseliny listové se stejným podílem Manitolu Pearlitolu SD 200 po dobu 5 minut (triturace). Poté se k takto připravené směsi přidá zbylý podíl Manitolu Pearlitolu SD 200, mísí se dalších 10 minut. Homogenizace III je mísení s poslední surovinou stearanem hořečnatým (po dobu 2 minut).



Obr. 15 Tablety

U každé tabletoviny s obsahem stearanu hořečnatého 0 – 2,5% byla měřena opět sypná a setřesná hustota. Výsledky jsou znázorněny na Obr. 16.



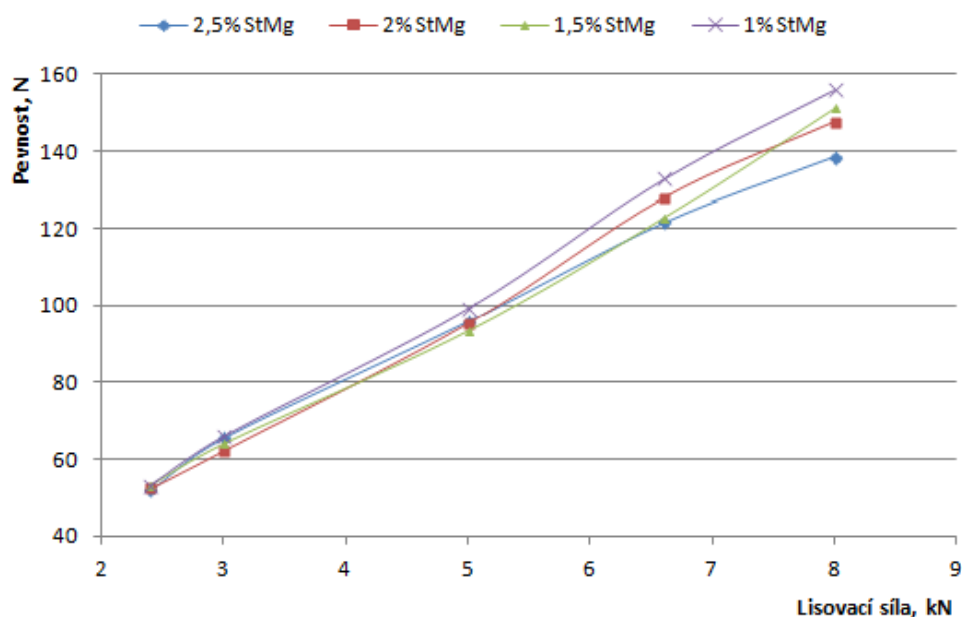
Obr. 16 Porovnání sypné a setřesné hustoty tabletovin s různým obsahem steáranu hořečnatého

Z grafu je patrné, že zastoupení steáranu hořečnatého ovlivňuje celkovou tokovost tabletoviny. Nejvýraznější rozdíly v hodnotách sypných a setřesných hustot byly nalezeny u směsí s 2% a 2,5% steáranu hořečnatého. Naopak u směsi, ve které bylo zastoupení StMg nulové byly rozdíly nejmenší (81 g.dm⁻³).

4.1.5 Hodnocení pevnosti tablet

Vliv steáranu hořečnatého na pevnost tablet

Na Obr. 17 je znázorněna závislost pevnosti tablet na lisovací síle pro různá složení tablet kyseliny listové. Je patrné, že s rostoucí lisovací silou roste také pevnost všech vyrobených tablet. Závislost je tím strmější, čím je obsah použitého maziva nižší. Pokud byl obsah steáranu hořečnatého pouze 1%, směrnice závislosti pevnosti na lisovací síle odpovídala hodnotě 18,38. V případě 2,5% obsahu steáranu hořečnatého v tabletě byla 15,4. Příkladem může být hypotetická formulace s obsahem 10% StMg, u které by nebylo dosaženo pevnosti 100 N ani při lisovací síle 8 kN.

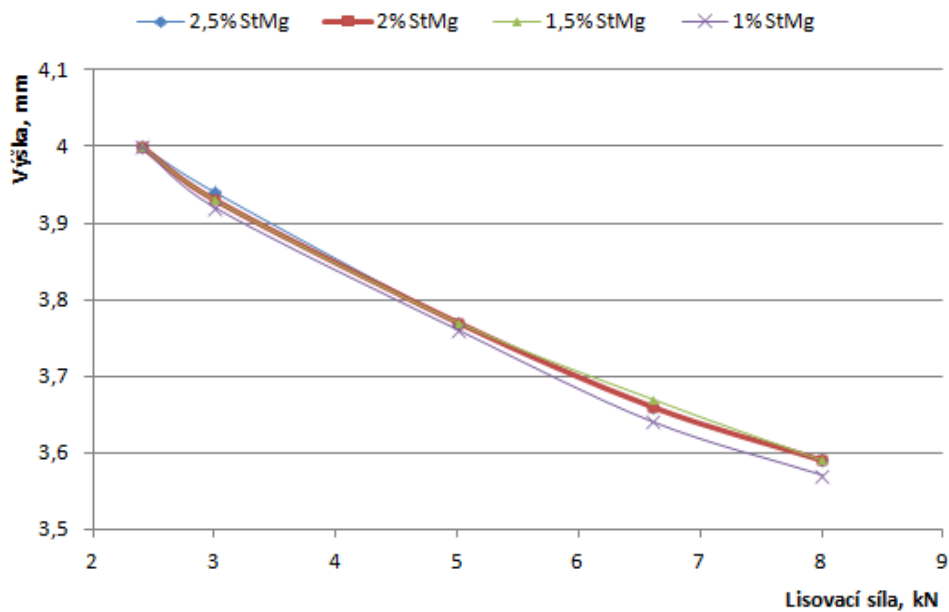


Obr. 17 Závislosti pevnosti tablet na lisovací síle pro různá složení tabletovin

4.1.6 Hodnocení výšky tablet

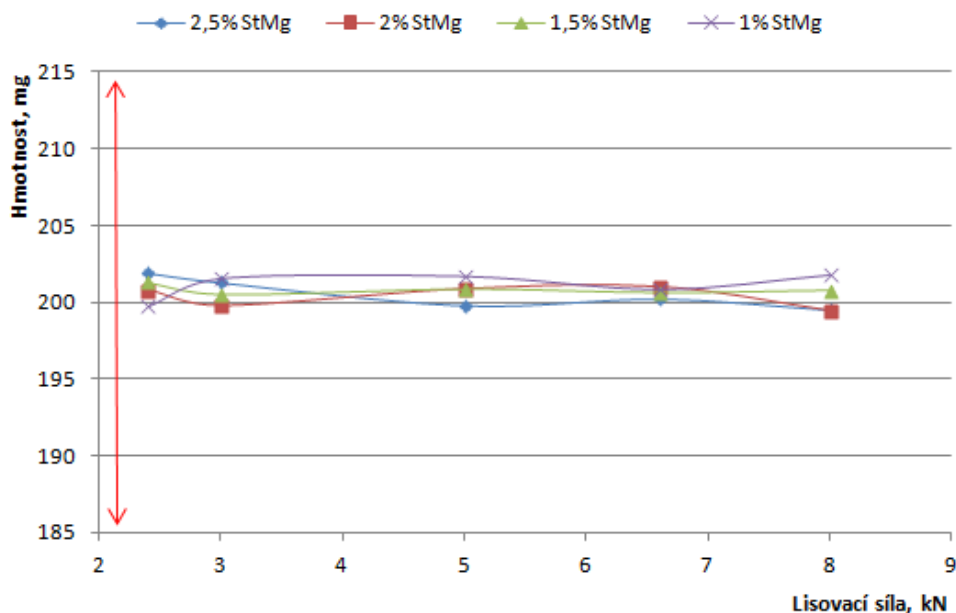
Vliv stearanu hořečnatého na výšku a hmotnost tablet

Závislost výšky tablet na lisovací síle ukazuje opačnou závislost s porovnáním závislosti pevnosti na lisovací síle. Logická klesající závislost dokazuje správnost měření a účinek lisovací síly tabletovacího stroje JCMCO. Množstvím StMg není výška příliš ovlivněna, od trendu je odkloněna pouze směs s 1% StMg (Obr. 18), která vykazuje nejnižší hodnoty výšky tablet při všech testovaných hodnotách lisovací síly. Tento výsledek souhlasí také s výsledky setřesných a sypných hustot viz Obr. 11, kde byla predikována nejlepší tokovost a stlačitelnost zmíněné směsi. Diskutovaná tabletovina má nižší potenciální energii, vyšší stupeň uspořádání a klesá také entropie.

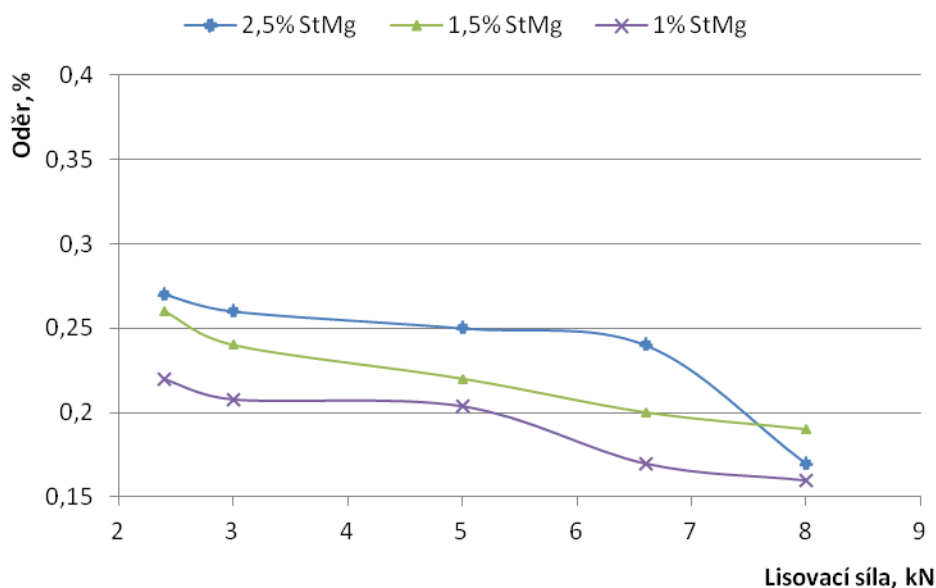


Obr. 18 Závislosti výšky tablet na lisovací síle pro různá složení tabletovin

Závislost hmotnosti tablet je znázorněna jen ilustrativně na Obr. 19. Hmotnost byla při všech experimentech nastavována jako konstantní parametr ($m_{tbl.}=200$ mg). Rozsah specifikace je znázorněn oboustrannou červenou šipkou.



Obr. 19 Závislost hmotnosti tablet na lisovací síle pro různá složení tabletovin



Obr. 20 Závislosti oděru tablet na lisovací síle pro různá složení tabletovin

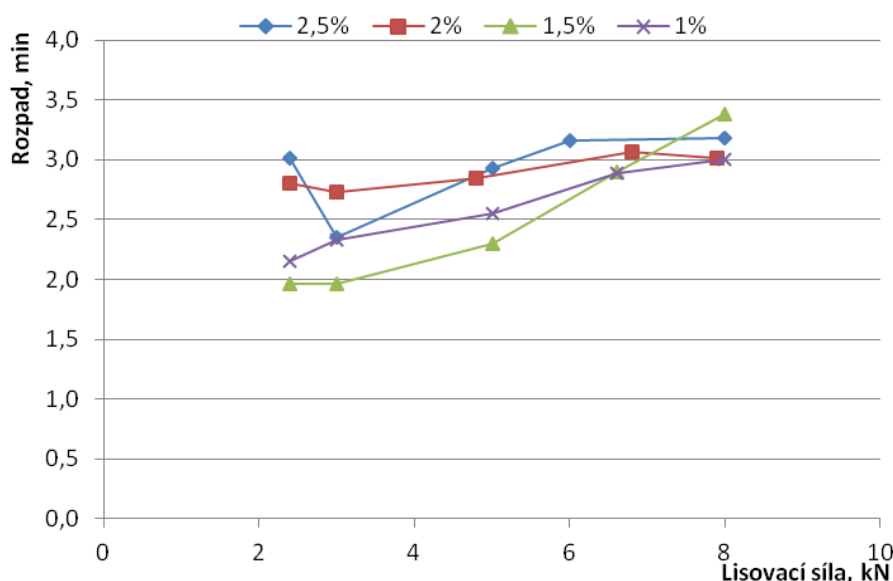
Vliv stearanu hořečnatého na oděr a rozpad tablet

Oděr je jedním z kritických parametrů při vývoji pevné lékové formy. Při testování vlivu stearanu hořečnatého na oděr tablet byly všechny naměřené hodnoty vyhovující, odpovídající rozsahu specifikace, tj. do 1%.

Z grafu je zřejmé, že kvalita tablet vzhledem k oděru roste se snižujícím se obsahem StMg. Čím je obsah MgSt vyšší, tím dochází ve větší míře k oděru hran, jejich lomivosti, tedy ke snížení kvality tablet. Oděr míněný jako mechanická odlonost tablet úzce souvisí s dalšími kroky jako je potahování, adjustace a transport.

Dále je patrné, že s rostoucí lisovací silou klesá oděr tablet u každé směsi (Obr. 20). Míra plastické deformace s rostoucí lisovací silou stoupá a dochází k dokonalejší fixaci tvaru tablety.

Během testování vlivu stearanu hořečnatého na rozpad tablet se všechny tablety rozpadly v předepsané době (do 30 minut). Je tedy potvrzen předpoklad, že se kyselina listová bude rozpouštět a bude přístupná pro absorpci. Závislost přesného rozpadu tablet s různým poměrem stearanu hořečnatého na lisovací síle je uvedena na Obr. 21. S použitím vyšší lisovací síly se doba rozpadu zvyšovala. Vyšší lisovací síla vytvořila v tabletě pevnější uspořádání, které v původním stavu vydrželo o několik sekund déle. Tablety s obsahem 2,5% tento trend nepotvrdily a jejich rozpadavost je v závislosti na lisovací síle proměnlivá. Z tohoto vyplývá, že stearan hořečnatý ovlivňuje rozpad tablet ve vodě, při teplotě 38°C.



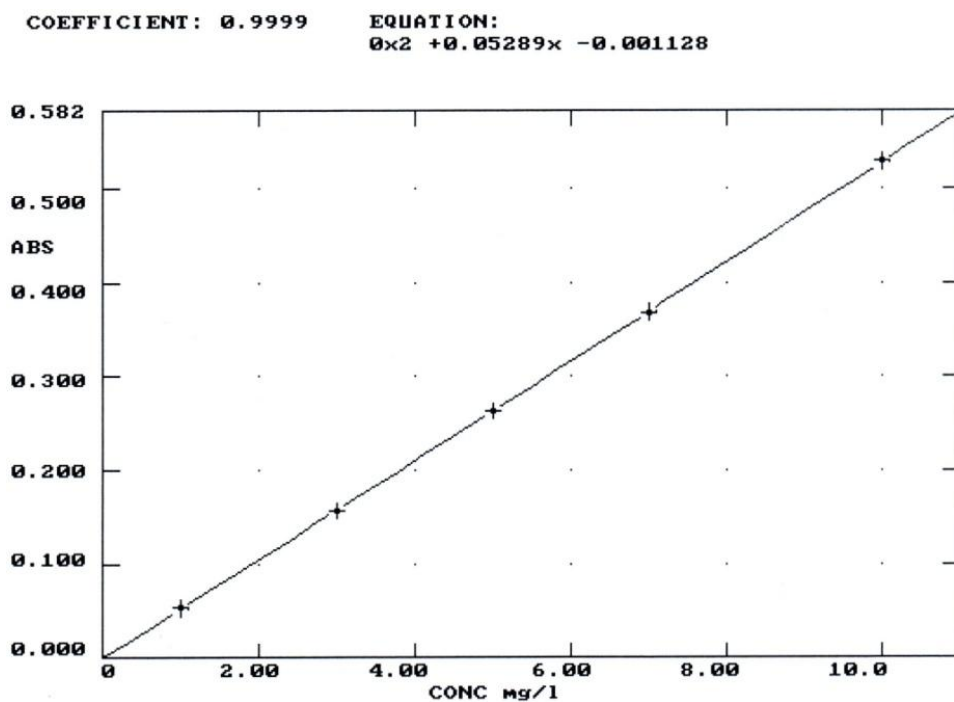
Obr. 21 Závislosti rozpadu tablet na lisovací síle pro různá složení tabletovin

4.2 Studium disoluce připravených tablet

Disoluční zkouška je jednou z hlavních charakteristik při vývoji formulace. V následující kapitole jsou shrnuty výsledky disolučních testů, tj. uvolňování API z PLF v předepsaných kapalinách o různých pH.

4.2.1 Kalibrační závislost

Z naměřených hodnot připravených kalibračních roztoků byla sestrojena kalibrační závislost absorbance na koncentraci média – hydrogenufosforečnanu draselného na Obr. 22. Zobrazená rovnice regrese s hodnotou spolehlivosti $R^2 = 0,9999$ byla dále využita pro výpočty koncentrací vzorků odebraných při disolučních experimentech.



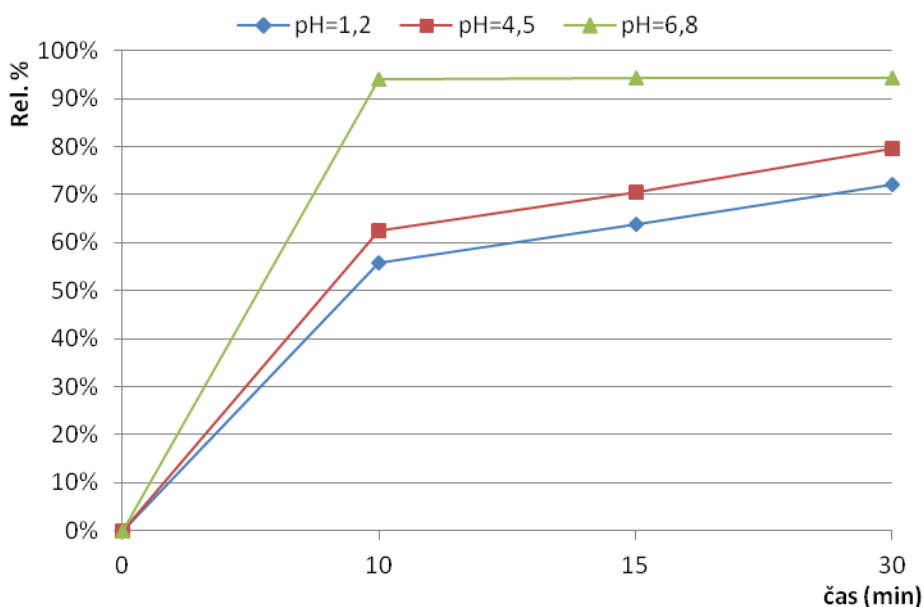
Obr. 22 Závislost absorbance na koncentraci zásobního roztoku

4.2.2 Disoluční profily při různých pH

V této kapitole je porovnán vliv pH na disoluci látky. Pro první testy byly zvoleny 3 základní pH: 1,2 (simulace žaludku); 4,5 a 6,8 (tenké střevo).

Na Obr. 23 je ukázán disoluční profil tablet s 1% obsahem StMg a lisovací silou 5 kN v závislosti uvolněného množství tablety na čase. Pro disoluční zkoušku byly použity 3 základní hodnoty pH disoluční kapaliny – 1,2; 4,5 a 6,8. Měření probíhala při teplotě 37 °C a objem disolučních nádob byl 1000 ml (viz Experimentální část).

Z grafu je patrný vliv pH. Čím je větší pH disolučního média, tím se zlepšuje disoluce a tablety se rozpouštějí mnohem rychleji než při nižších hodnotách pH. V našem případě proběhla disoluce lépe v médiu o pH = 6,8. Ve všech odebraných časech, se liší uvolněné množství tablety skoro o 40 %.

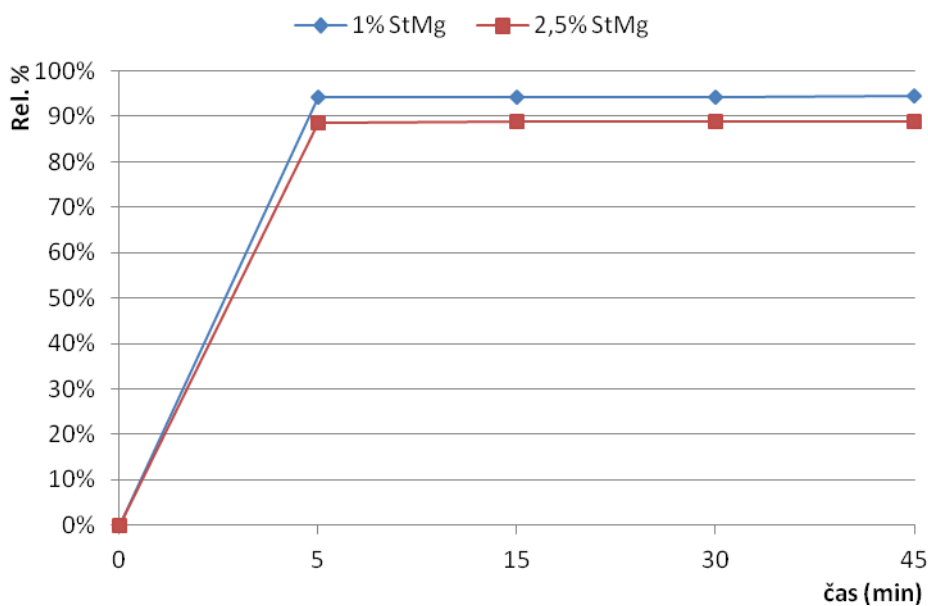


Obr. 23 Disoluční profily tablet s obsahem 1% stearamu hořečnatého při různých hodnotách pH

4.2.3 Vliv obsahu stearamu hořečnatého na disoluční profil kyseliny listové

V této kapitole je porovnán vliv různého složení tablet na disoluci účinné látky. Složení tablet se liší příměsí StMg v rozmezí 1 – 2,5 % a lisovací síle 5 kN.

Na Obr. 24 je znázorněna závislost uvolněného množství tablety na čase. Podmínky pro měření byly nastaveny: teplota 37 °C, objem disolučních nádob 1000 ml a pH bylo 6,8. Ve srovnáních uvolněného množství API hmotnosti tablet bylo zjištěno, že se zvyšujícím obsahem StMg se disoluce zhoršuje a zpomaluje. Byl porovnáván obsah 1% a 2,5% StMg.



Obr. 24 Disoluční profily tablet s různým obsahem stearamu hořečnatého při pH 6,8

Pro další testy se jeví jako vhodné použití disoluční kapaliny o pH 6,8, při kterém dochází k nejeefektivnějšímu uvolnění účinné látky, které vyhovuje specifikaci. Pro měření byly zvoleny pouze tablety s obsahem StMg 1 a 2,5 %, ve kterém byl zjištěn mírný pokles uvolňování účinné látky 2,5% StMg oproti 1% StMg. Rozdíl se pohybuje okolo 6 %.

4.3 Stabilitní hodnocení tablet s kyselinou listovou

Na stabilitu API v tabletech je kladen stále větší důraz. Pomocí správně provedených stabilitních testů je možné zaručit kvalitu a bezpečnost vyvíjeného přípravku. Proto je v této kapitole ukázáno vyhodnocení prvních stabilitních testů akcelerované doby po 1 a 3 měsících. Byly vyhodnocovány parametry, jako jsou popis a vzhled tablety, hmotnostní stejnoměrnost, vlhkost a pevnost tablet. (Tabulka č. 6 – 7)

4.3.1 Akcelerovaný stabilitní test

Tabulka 6 Typ stabilitní studie

Typ stabilitní studie a podmínky skladování	Periody sledování (v měsících)	Množství odebraného vzorku
Akcelerovaný stabilitní test 45 ± 2 °C, 75 ± 5% RH	1,3	Celkem 20 tbl. (odběr vždy 10 tbl.)

Tabulka 7 Stabilitní specifikace

Parametry	Specifikace
1. Popis (vzhled) – 10 tbl.	Čočka, nepotažené tablety, žluté barvy, bez půlicí rýhy
2. Hmotnostní stejnoměrnost – 10 tbl.	95,0 – 105,0 %
3. Pevnost – 5 tbl.	Nespecifikováno

Tabulka 8 Přehled výsledků analýz StMg 1 %

Interval	Popis (vzhled)	Hmotnostní stejnoměrnost	Pevnost	Obsah vlhkosti
1 m	OK	vyhovuje	152,6 N	0,19 %
3 m	OK	vyhovuje	132,9 N	0,78 %

Tabulka 9 *Přehled výsledků analýz StMg 1,5 %*

Interval	Popis (vzhled)	Hmotnostní stejnoměrnost	Pevnost	Obsah vlhkosti
1 m	OK	vyhovuje	174,6 N	0,96 %
3 m	OK	vyhovuje	101,5 N	0,67 %

Tabulka 10 *Přehled výsledků analýz StMg 2 %*

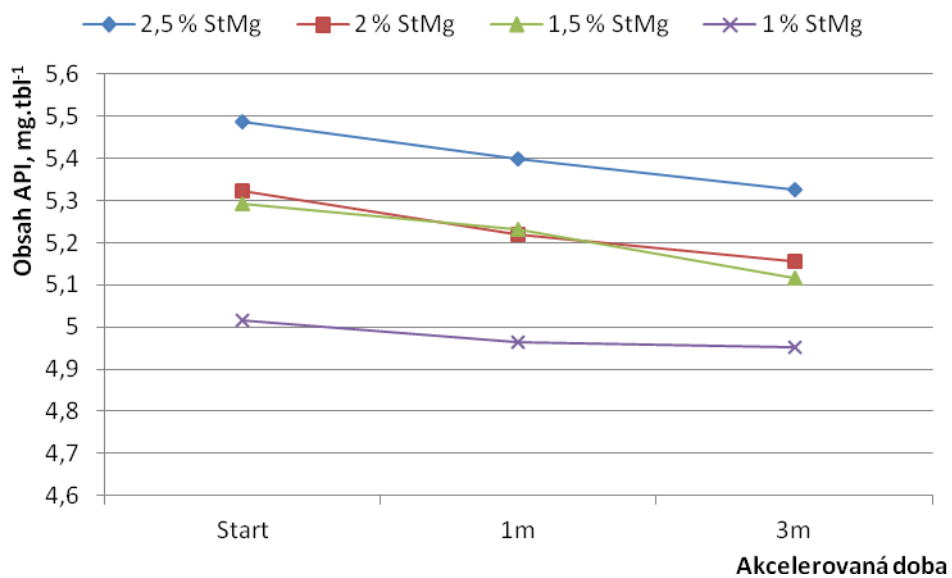
Interval	Popis (vzhled)	Hmotnostní stejnoměrnost	Pevnost	Obsah vlhkosti
1 m	OK	vyhovuje	174 N	0,21 %
3 m	OK	vyhovuje	97 N	0,67 %

Tabulka 11 *Přehled výsledků analýz StMg 2,5 %*

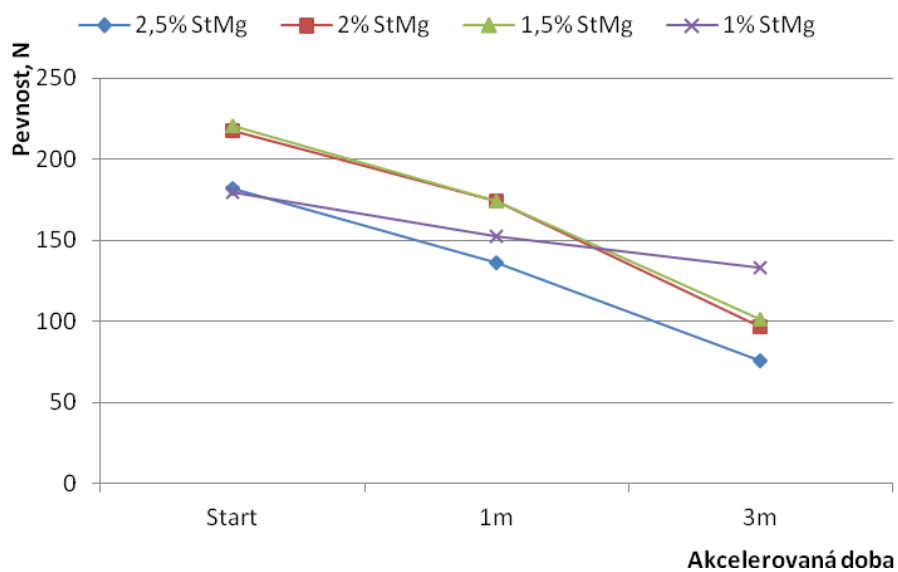
Interval	Popis (vzhled)	Hmotnostní stejnoměrnost	Pevnost	Obsah vlhkosti
1 m	OK	vyhovuje	136,4 N	0,36 %
3 m	OK	vyhovuje	75,8 N	1,41 %

V tabulkách č. 8 - 11 je zapsán průběh stabilitní studie po 1 a 3 měsících. Tabulky zobrazují výsledky pro tablety s obsahem StMg 1 - 2,5 %.

Vzhled tablet byl v obou případech vyhovující, doba akcelerace jej nijak nezměnila. Hmotnostní stejnoměrnost vyhovuje v obou případech. Její spodní a horní hranice se vlezla do odchylky 7,5 %. Na Obr. 25 je zaznamenán vliv obsahu API na době akcelerace, kde se obsah rovnoměrně snižoval. Úbytek v každém odebraném čase byl okolo 2 %. Je patrné, že vyšší obsah vlhkosti byl naměřen po 3 měsících, kdy tablety byly ponechány působení 75% vlhkosti. S tím je úzce spojena i pevnost tablet. Ta se v průběhu akcelerovaného stabilitního testu snižovala. Z tabulek č. 8 - 11 a z Obr. 26 je patrné, že s rostoucím obsahem stearanu hořečnatého se pevnost snižuje. Nejvíce patrný je úbytek pevnosti u tablet s 2,5% StMg, který činil skoro 50 %. Nejméně potom u tablet s 1% StMg, kde celkový úbytek činil asi 26 %. Z těchto výsledků vyplývá, že s rostoucím obsahem stearanu hořečnatého se zpomaluje uvolňování účinné látky, snižuje se pevnost a zhoršuje disoluci.



Obr. 25 Závislost obsahu API na době akcelerace při různých koncentracích stearamu hořečnatého



Obr. 26 Závislost pevnosti na době akcelerace při různých koncentracích stearamu hořečnatého

5 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

StMg – stearan hořečnatý

API - active pharmaceutical ingredient

6 ZÁVĚR

Bakalářská práce byla zaměřena na studium vlivu obsahu kluzných látek při tabletování farmaceutických směsí, která byla tvořena mannitolem, pearlitolem, kyselinou listovou a příměsí kluzné látky o různé koncentraci. Kluznou látkou byl stearan hořečnatý a byl použit v koncentraci 1 %; 1,5 %; 2 % a 2,5 %. V průběhu práce byl studován vliv lisovací síly na pevnost, výšku, oděr a rozpad tablet.

Experimentálně byla zjištěna nižší pevnost u tablet obsahující 2,5 % stearanu hořečnatého oproti nejnižší koncentraci 1 % stearanu hořečnatého. Bylo dokázáno, že se zvyšujícím obsahem stearanu se pevnost tablet snižuje. Výška tablet v závislosti na lisovací síle měla opačný trend oproti pevnosti. Klesající závislost nám potvrdila správnost měření a také bylo zjištěno, že obsah stearanu hořečnatého výrazně neovlivňuje výšku tablet.

U oděru byly všechny naměřené hodnoty vyhovující a odpovídající rozsahu specifikace, tj. do 1 %. Bylo zjištěno, že kvalita tablet roste se snižujícím se obsahem stearanu hořečnatého. Čím větší je obsah stearanu hořečnatého, tím dochází k větší míře oděru hran, jejich lomivosti, a tedy ke snížení kvality tablet. Při studiu rozpadu se všechny tablety rozpadly v předepsanou dobu, čili do 30 minut. S použitím vyšší lisovací síly se rozpad tablet zhoršoval, jeho doba se prodlužovala. Vlivem lisovací síly se vytvořilo v tabletě pevnější uspořádání, a proto rozpad trval déle. Tablety s obsahem 2,5 % stearanu hořečnatého tento trend nepotvrdily, jejich rozpadavost v závislosti na lisovací síle byla proměnlivá. Z toho vyplývá, že obsah stearanu hořečnatého ovlivňuje rozpad tablet ve vodě.

Při studiu disolučních profilů připravovaných tablet, byl prokázán vliv pH disolučního média na uvolněném množství léčivé látky. Při studiu byly zvoleny disoluční média o hodnotě pH: 1,2; 4,5 a 6,8. Bylo prokázáno, že s rostoucím pH disolučního média se disoluce zlepšuje a tablety se mnohem rychleji rozpouštějí. Ve všech odebraných časech se lišilo uvolněné množství tablety skoro o 40 %. Při studiu vlivu obsahu stearanu hořečnatého na disoluční profil kyseliny listové se jeví jako nejvhodnější disoluční médium o pH 6,8. Dále byly vyhodnocovány disoluční profily krajních hodnot mezi 1 % a 2,5 % obsahu stearanu hořečnatého. Porovnáním uvolněného množství API bylo zjištěno, že se zvyšujícím obsahem stearanu hořečnatého se disoluce zhoršuje a zpomaluje.

U stabilitní studie byl hodnocen akcelerovaný stabilitní test po 1 a 3 měsících, který byl zaměřen na vzhled, hmotnostní stejnoměrnost, pevnost a obsah API tablet. Na vzhled tablet neměla doba akcelerace žádný vliv, hmotnostní stejnoměrnost vyhovovala také v obou

případech dle předepsané specifikace. Při studiu vlivu obsahu API na době akcelerace se rovnoměrně snižovala, pokles činil po každém odebrání kolem 2 %, čili žádný výrazný vliv na obsah účinné látky doba akcelerace neměla. U studie pevnosti tablet bylo zjištěno, že s rostoucí koncentrací stearanu hořečnatého se pevnost snižuje. Z toho vyplývá, že formulace obsahující 1 % stearanu hořečnatého je nejvhodnější pro studovanou formulaci.

7 SUMMARY

The bachelor thesis was focused on the study of effect of content of sliding substances during the tableting of pharmaceutical mixtures, which were formed by mannitol pearlitol, folic acid and ingredient of sliding substance of various concentration. The sliding substance was magnesium stearate and it was used in the concentration of 1 %; 1,5 %; 2 % and 2,5 %. During the course of the thesis, the effect of pressing force on solidity, height, abrasion and decomposition of tablets was studied.

Lower solidity at tablets containing 2,5 % of magnesium stearate in comparison to the lowest concentration of 1 % of magnesium stearate was experimentally found out. It was proven that with the increasing content of stearate, the solidity of tablets decreases. The height of tablets depending on the pressing force had a contrary dependence in comparison with solidity. The decreasing dependence confirmed to us the correctness of measurement and it was also found out that the content of magnesium stearate does not significantly affect the height of tablets.

At the abrasion, all measured values were satisfactory and corresponding to the extent of specification, i.e. up to 1 %. It was found out that the quality of tablets increases with the decreasing content of magnesium stearate. The bigger the content of StMg, the bigger is the extent of abrasion of edges, their refractiveness, that is to say the decrease of quality of tablets. During the study of decomposition, all tablets decomposed at prescribed time, that is to say within 30 minutes. With the use of higher pressing force the decomposition of tablets worsened, its time lengthened. Owing to the pressing force, a more solid disposition was formed in the tablet, and that is why the decomposition lasted longer. Tablets with the content of 2,5 % StMg did not prove this tendency, their decomposition rate depending on pressing force was variable. From this it results that the content of StMg affects the decomposition of tablets in water.

During the study of dissolution profiles of tablets being prepared, the effect of pH dissolution medium on the released quantity of medicinal substance was proven. During the study, the dissolution media of pH: 1,2; 4,5 and 6,8 were selected. It was proven that with the increasing pH of dissolution medium, the dissolution improves and the tablets dissolve much quicker. At all taken times, the released quantity of tablet differed almost by 40 %. During the study of effect of content of StMg on dissolution profile of folic acid, the most suitable dissolution medium appeared to be that of pH 6,8. Further the dissolution profiles of extreme values of the content of StMg between 1 % and 2,5 % were being evaluated. By comparison

of the released quantity of API it was found out that with the increasing content of StMg, the dissolution worsens and slows down.

At the study of stability, the accelerated test of stability after 1 and 3 months was evaluated, which was focused on the appearance, weight uniformity, solidity and content of API tablets. The time of acceleration did not have any influence on the appearance of tablets, the weight uniformity was suitable also in both cases according to the prescribed specification. During the study of effect of content of API on the time of acceleration it uniformly decreased, the diminution was after every taking around 2 %, that is to say the time of acceleration did not have any considerable effect on the content of active substance. During the study of solidity of tablets it was found out that with the increasing concentration of magnesium stearate, the solidity lowers. From this it results that the formulation containing 1 % of magnesium stearate is the most suitable one for the studied formulation.

8 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] Komárek, P.; Rabišková, M.; et al. *Technologie léků (Třetí, přepracované a doplněné vydání)*; Galén: Praha, 2006.
- [2] *Český lékopis*; Grada: Praha, 2005.
- [3] Hanzlová, K. Bakalářská práce, VŠCHT Praha, 2012.
- [4] Sajvera, J. *Technologie farmaceutických výrob II*; Informatorium: Praha, 1993.
- [5] Rysl, T.; Řehula, M.; Adámek R.; Klemra, P. Vliv chemické struktury plniva na lisování tablet léčiv, *Chemické listy* 105, 634-639, 2011
- [6] Vetchý, D.; Frýbortová, K.; Rabišková, M.; Häring, A. Testování stability léčivých přípravků, *Chemické listy* 100, 24-29, 2006.
- [7] Adámek, R.; Řehula, M.; Rysl, T. Chemická struktura a viskoelastická plniv pro přímé lisování léčiv, *Chemické listy* 105, 691-696, 2011.
- [8] Seilerová, L.; Brusová, H.; Kratochvíl, B. Polymorfy a jiné pevné formy farmaceutických pomocných látek, *Chemické listy* 105, 438-444, 2011.
- [9] Dvořáčková, K.; Bautzová, T.; Rabišková, M. Disoluční studie v hodnocení perorálních léků s řízeným uvolňováním léčiva, *Chemické listy* 105, 50-54, 2011.
- [10] Hábová, D. Absolventská práce, VOŠP Kroměříž, 2005
- [11] Šimek, M.; Grünwaldová, V.; Kratochvíl, B.; Současné metody měření velikosti částic farmaceutických látek a jejich omezení, *Chemické listy* 108, 50-55, 2014.
- [12] Rashid, I.; Daragmeh, N.; Al-Remawi, M.; A. Leharne, S.; Z. Chowdhry, B.; Badwan, A. Characterization of the impact of magnesium stearate lubrication on the tableting properties of chitin-Mg silicate as a superdisintegrating binder compared to Avicel® 200, *Powder Technology* 203, 609-619, 2010.
- [13] Otsuka, M.; Yamane, I.; Matsuda, Y. Effects of lubricant mixing on compression properties of various kinds of direct compression excipients and physical properties of the tablets, *Powder Technology* 15, 477-493, 2004.
- [14] Pilcer, G.; Wauthoz, N.; Amighi, K. Lactose characteristics and the generation of the aerosol, *Advanced Drug Delivery Reviews* 64, 233-256, 2012.
- [15] Westermarck, S.; Juppo, A. M.; Kervinen, L.; Yliruusi, J. Pore structure and surface area of mannitol powder, granules and tablets determined with mercury porosimetry and nitrogen adsorption, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 46, 61-68, 1998.