Farmacie 5-06 29.8.2006 14:32 Str. 236
proLékaře.cz | 10.12.2025

PŮVODNÍ PRÁCE

ČESKÁ A SLOVENSKÁ FARMACIE
Ročník LV – Číslo 5 – ZÁŘÍ 2006

# STUDIUM VLASTNOSTÍ TABLET Z PŘÍMO LISOVATELNÉHO ŠKROBU A JEHO SMĚSÍ S PŘÍMO LISOVATELNOU LAKTOSOU

MUŽÍKOVÁ J., MOUČKOVÁ E.

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmaceutické technologie

SOUHRN

**Studium vlastností tablet z přímo lisovatelného škrobu a jeho směsí s přímo lisovatelnou laktosou**

V práci je studována pevnost a doba rozpadu výlisků z přímo lisovatelného škrobu Starch 1500 a jeho směsí s přímo lisovatelnou laktosou Pharmatosou DCL 15 v různém poměrném zastoupení v závislosti na přídavku mazadla stearanu hořečnatého a modelové účinné látky kyseliny askorbové. Studovaná suchá pojiva se liší mechanizmem lisování, a tedy i citlivostí na přídavek mazadla, která se projevuje snížením pevnosti výlisků, dále také mechanizmem rozpadu výlisků. Studované směsi látek byly v poměrném zastoupení 1:3, 1:1 a 3:1. Použitá koncentrace mazadla stearanu hořečnatého byla 0,4 %, kyseliny askorbové 50 %. Práce potvrdila a kvantitativně zhodnotila citlivost přímo lisovatelného škrobu na přídavek stearanu hořečnatého. Vyšší podíl přímo lisovatelné laktosy ve směsi snižoval citlivost tabletoviny na přídavek mazadla a zkracoval dobu rozpadu. Přítomnost stearanu dobu rozpadu negativně neovlivnila s výjimkou směsi Starch 1500 a Pharmatosa DCL 15 1:3. Přídavek modelové účinné látky kyseliny askorbové snížil pevnost výlisků a zkrátil dobu rozpadu v případě všech testovaných tabletovin.

K l í č o v á s l o v a: Starch 1500 – Pharmatosa DCL 15 – stearan hořečnatý – kyselina askorbová – pevnost tablet v tahu – doba rozpadu tablet

**Čes. slov. Farm., 2006; 55, 236–241**

SUMMARY

**Studies of the Properties of Tablets Made from Directly Compressible Starch and Its Mixtures with Directly Compressible Lactose**

The paper studies the strength and disintegration time of compacts made from directly compressible Starch 1500 and its mixtures with directly compressible lactose Pharmatosa DCL 15 in different relative proportions in dependence on the added lubricant magnesium stearate and the model active ingredient ascorbic acid. The dry binders under study differ in their mechanisms of compression and thus in their sensitivity to the addition of the lubricant, which is manifested in decreased strengths of the compacts as well as the mechanism of disintegration of the compacts. The mixtures of substances under study were in the relative representations of 1:3, 1:1 and 3:1. The employed concentration of the lubricant magnesium stearate was 0.4%, that of ascorbic acid, 50%. The study has confirmed and quantitatively evaluated the sensitivity of directly compressible starch to the addition of magnesium stearate. A higher share of directly compressible lactose in the mixture decreased the sensitivity of tableting material to the addition of the lubricant and shortened disintegration time. The presence of stearate did not negatively influence disintegration time, with an exception of the mixture of Starch 1500 and Pharmatosa DCL 15 1:3. An addition of the model active ingredient ascorbic acid decreased the strength of the compacts and shortened the disintegration time in all tableting materials tested.

K e y w o r d s: Starch 1500 – Pharmatosa DCL 15 – magnesium stearate – ascorbic acid – tensile strength of tablets – disintegration time of tablets

**Čes. slov. Farm., 2006; 55, 236–241** *Má*

proLékaře.cz | 10.12.2025

### *Úvod*

Současným trendem v technologii přímého lisování tablet je využívání směsných suchých pojiv, která se připravují buď prostým smísením látek, anebo speciálním technologickým postupem. Důvodem využití látek ve směsi je eliminace jejich negativních vlastností, které se výrazně projeví při samostatném použití. Těmito negativními vlastnostmi jsou například špatná lisovatelnost, sypnost, vysoká citlivost na přídavek mazadla [1)].

V práci studovaný částečně předbobtnalý kukuřičný škrob Starch 1500 se využívá ve výrobě tablet jako pojivo ve vlhké granulaci, rozvolňovadlo, ale také suché pojivo pro přímé lisování. Látka je plasticky deformovatelná, dobře se lisuje, ale díky velkému podílu elastické složky deformace poskytuje výlisky o nízké pevnosti. Z tohoto důvodu se kombinuje s jinými suchými pojivy, například s mikrokrystalickou celulosou nebo laktosou. Mechanizmus lisování plastickou deformací zapříčiňuje vysokou citlivost látky na přídavek mazadla z hlediska snížení pevnosti výlisků. Samotná látka mazadlo nepotřebuje, neboť má sama o sobě lubrikační účinky, mazadlo je však potřebné v přítomnosti dalších látek [2)].

Přímo lisovatelné laktosy vykazují relativně špatné vazebné vlastnosti, ale díky mechanizmu lisování drcením částic, není u nich na rozdíl od škrobů pevnost výlisků ovlivněna přídavkem mazadla [3, 4)]. Navíc rozpad tablet z laktosy je mnohem rychlejší díky „pasivnímu“ mechanizmu, při němž dochází k odpuzení částic. V případě škrobů dochází k bobtnání, které je spojeno s vývojem síly a tento tzv. „aktivní“ mechanizmus rozpadu je pomalejší [5)]. Pharmatosa DCL 15, použitá v této práci, je granulovaný monohydrát laktosy, který vykazuje dobrou sypnost i lisovatelnost. Látka poskytuje tablety o nízké hmotnostní variabilitě a dobré obsahové stejnoměrnosti léčiva. Pevnost tablet není ovlivněna přítomností mazadla a výlisky se dobře rozpadají [6)].

Rozdílné vlastnosti suchých pojiv na bázi laktosy a škrobu vedly k myšlence otestovat lisovatelnost a vlastnosti výlisků ze směsí těchto dvou látek.

## POKUSNÁ ČÁST

### *Materiál*

Starch 1500® – částečně předbobtnalý kukuřičný škrob (Colorcon, Velká Británie); velikost částic: 90% <150 μm, 25% <53 μm; obsah vlhkosti: 14 %;

Pharmatosa®DCL 15 – granulovaná přímo lisovatelná laktosa monohydrát (DMV International, Nizozemí); velikost částic: 10% <48,33 μm, 50% <137,07 μm, 90% <274,66 μm; obsah vlhkosti: 4,52 %;

stearan hořečnatý (Acros organics, New Jersey, USA); specifický povrch: 1,6083 $m^2/g$;

kyselina askorbová (Northeast General Pharmaceutical Factory, Čína).

Vyhovuje požadavkům ČL 2002.

### *Příprava tabletovin a tablet*

Přehled tabletovin hodnocených v práci:

Starch 1500,
Starch 1500 s 0,4 % stearanu hořečnatého,
Pharmatosa DCL 15 s 0,4 % stearanu hořečnatého,
Starch 1500 a Pharmatosa DCL 15 v poměrech 1:3, 1:1, 3:1,
Starch 1500 a Pharmatosa DCL 15 v poměrech 1:3, 1:1, 3:1 s 0,4 % stearanu hořečnatého,
Starch 1500 a Pharmatosa DCL 15 v poměrech 1:3, 1:1, 3:1 s 50 % kyseliny askorbové,
Starch 1500 a Pharmatosa DCL 15 v poměrech 1:3, 1:1, 3:1 s 50 % kyseliny askorbové a 0,4 % stearanu hořečnatého.

Látky se mísily postupně vždy 5 minut v nerez mísící krychli KB 15S (Erweka GmbH, Hausenstamm, SRN). Ve vícesložkových směsích se nejprve mísila suchá pojiva, pak se přidávalo léčivo a nakonec stearan hořečnatý.

Ze všech tabletovin se lisovalo pomocí speciální matrice s horním a dolním trnem 16 tablet na materiálovém testovacím stroji T1 – FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell (Zwick GmbH&Co, Ulm, SRN). Tablety měly válcovitý tvar bez fazet o průměru 13 mm a hmotnost 0,5±0,0010 g. Lisovací rychlost byla 30 mm/min a lisovací síly 15, 16, 17 kN. Směsi s kyselinou askorbovou se lisovaly jen lisovací silou 16 kN.

### *Měření pevnosti tablet a hodnocení citlivosti tabletovin na přídavek mazadla*

Pevnost se hodnotila vždy u 10 tablet, a to nejdříve za 24 hodin po vylisování. Měření se provádělo na Schleunigerově přístroji (Dr. Schleuniger Pharmatron AG, Solothurn, Švýcarsko), který změřil rozměry tablet s přesností na 0,01 mm a destrukční sílu v N u radiálně situované tablety. Pevnost tablet v tahu byla vypočítána dle vzorce [1]:

$$P = \frac{2F}{\pi . d . h} , \qquad [1]$$

kde $P$ je pevnost tablet v tahu (MPa), $F$ je destrukční síla (N), $d$ je průměr tablety (mm) a $h$ je výška tablety (mm) [7)].

Z průměrných pevností se spočítaly dle vzorce [2] hodnoty LSR („lubricant sensitivity ratio“), které umožňují kvantifikovat a vzájemně porovnat citlivost tabletovin na přídavek mazadla.

$$\mathrm{LSR} = \frac{(Csu - Csl)}{Csu} , \qquad [2]$$

kde $Csu$ je pevnost tablet bez přídavku mazadla a $Csl$ je pevnost tablet s mazadlem. Čím více se tato hodnota blíží hodnotě 1, tím víc je suché pojivo citlivé na přídavek mazadla z hlediska snížení pevnosti výlisků [8)].

### *Měření doby rozpadu tablet*

Doba rozpadu byla hodnocena nejdříve za 24 hodin po vylisování vždy u 6 tablet. Měření bylo prováděno na přístroji pro stanovení doby rozpadu dle metody ČL 2002 v prostředí čištěné vody temperované na 37 °C ±1 °C. Tableta byla považována za rozpadlou v okamžiku, kdy na síťce nezůstal žádný zbytek [9)].

Výsledky pevností a dob rozpadu byly statisticky zpracovány počítačovými programy Excel a Adstat. Průměrné hodnoty se směrodatnými odchylkami byly vyneseny do závislostí na lisovací síle.

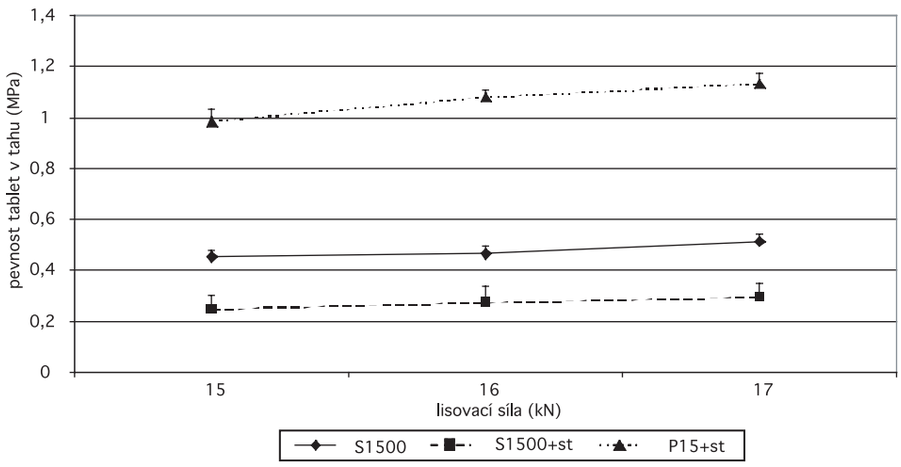
proLékaře.cz | 10.12.2025

## VÝSLEDKY A DISKUZE

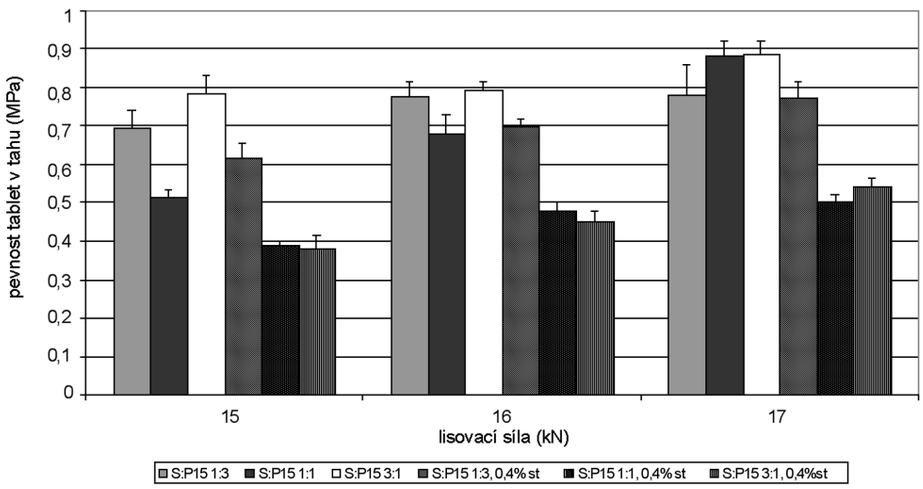
Jak bylo uvedeno v úvodu, přímo lisovatelný kukuřičný škrob Starch 1500 má ve výrobě tablet několikeré použití. Ve funkci suchého pojiva poskytuje výlisky, které se dobře lisují, ale díky vysokému podílu elastické složky deformace při lisování mají nízkou pevnost. Navíc je pevnost negativně ovlivněna přítomností mazadla, které je nutné přidat do směsi v přítomnosti dalších látek.

Obrázek 1 ukazuje rozdíl v pevnostech výlisků z přímo lisovatelného škrobu Starch 1500 bez přídavku mazadla, dále s 0,4% přídavkem stearanu hořečnatého a z přímo lisovatelné laktosy Pharmatosy DCL 15 také se stearanem hořečnatým. Nejvyšších hodnot pevností dosahují výlisky z přímo lisovatelné laktosy s mazadlem. Mnohem nižší pevnost tablet při uvedených lisovacích silách byla zaznamenána pro samotný přímo lisovatelný škrob, u něhož je zaznamenán další pokles pevnosti vlivem přídavku stearanu hořečnatého. Tyto hodnoty se pohybují při těchto lisovacích silách pod optimální hranicí pevnosti (0,56–1,11 MPa) [10].

Obrázek 2 je sloupcový graf, který vyjadřuje závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle pro čisté směsi suchých pojiv a směsi se stearanem hořečnatým. Pro směs látek v poměru 1:1 závislost lineárně roste, v případě zbývajících dvou směsí nebyl zaznamenán lineární vzrůst a vždy pro dvě lisovací síly není mezi hodnotami statisticky významný rozdíl. Pro směs Starch 1500 a Pharmatosa DCL 15 v poměru 1:3 to je u lisovacích sil 16 a 17 kN, v poměru 3:1 u lisovacích sil 15 a 16 kN. Všechny hodnoty pevnosti s výjimkou jedné se pohybují v optimálním rozmezí. Dále jsou v grafu zobrazeny hodnoty pevností výlisků ze směsí se stearanem. Všechny závislosti rostou lineárně s lisovací silou, ale optimální pevnosti dosahují jen výlisky ze směsi Starch 1500 a Pharmatosa DCL 15 1:3, tedy s převahou přímo lisova-

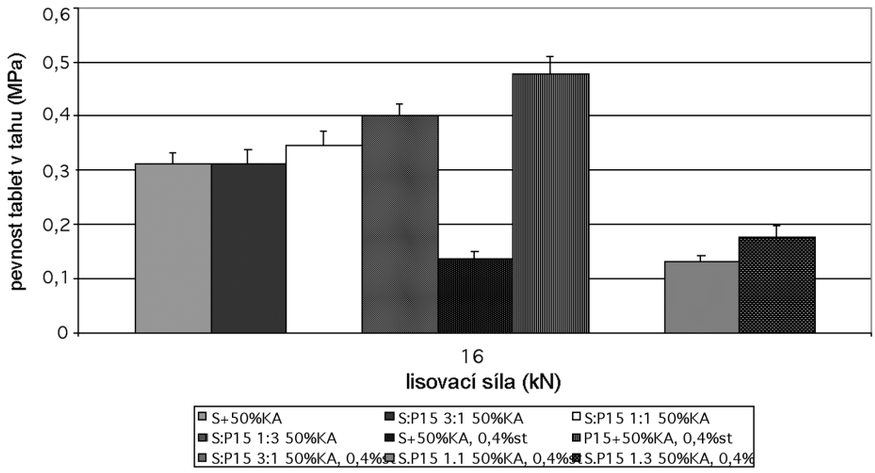



*Obr. 1. Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle*
*Starch 1500, Starch 1500 s 0,4 % stearanu hořečnatého, Pharmatosa DCL 15 s 0,4 % stearanu hořečnatého*




*Obr. 2. Pevnost tablet v tahu*
*Směsi Starch 1500 a Pharmatosa DCL 15 bez stearanu hořečnatého a se stearanem hořečnatým*

proLékaře.cz | 10.12.2025

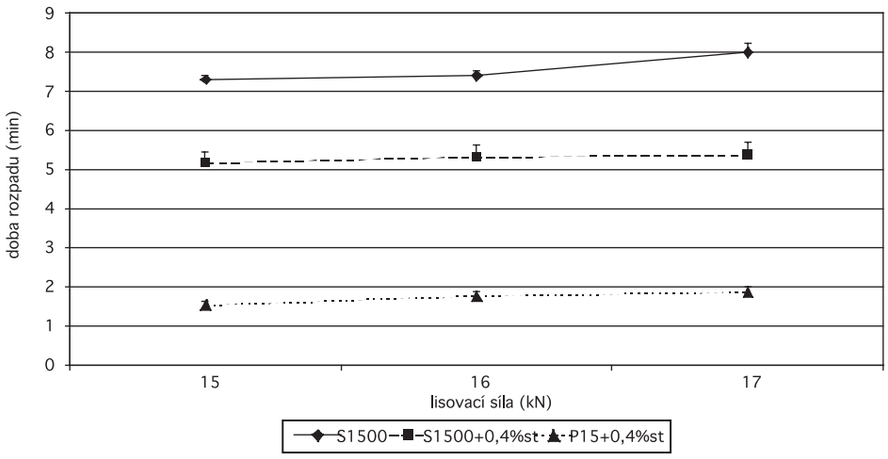



*Obr. 3. Pevnost tablet v tahu*
*Tabletoviny s kyselinou askorbovou*

*Tab. 1. Hodnoty LSR*

| Lisovací síla (kN) | S | S : P15 1:3 | S : P15 1:1 | S : P15 3:1 | S 50% KA | S : P15 1:3 50% KA | S : P151:1 50% KA | S : P15 3:1 50% KA |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 15 | 0,4524 | 0,1156 | 0,2446 | 0,4518 | | | | |
| 16 | 0,4115 | 0,1015 | 0,2964 | 0,4275 | 0,5582 | 0,5600 | 0,6195 | 1 |
| 17 | 0,4228 | 0,0113 | 0,4272 | 0,3901 | | | | |

S – Starch 1500, P15 – Pharmatosa DCL 15, KA – kyselina askorbová

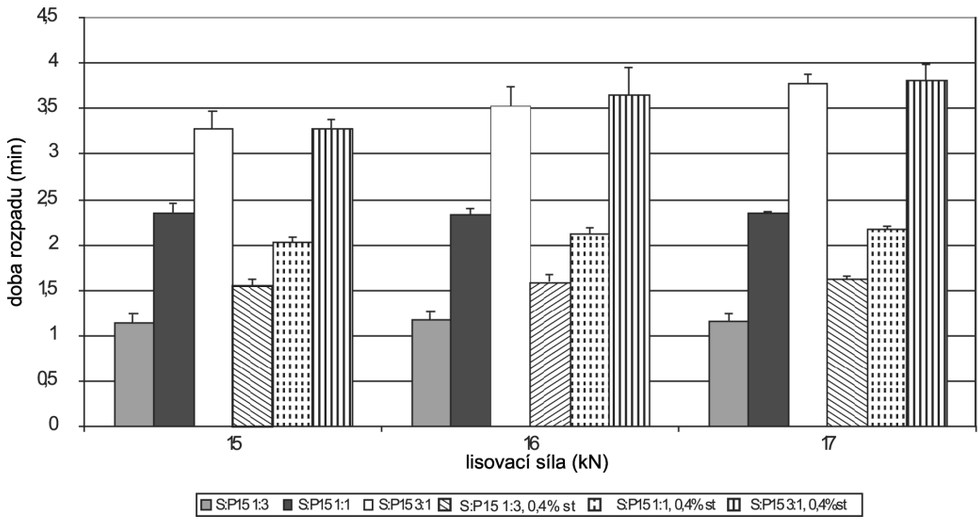



*Obr. 4. Závislost doby rozpadu na lisovací síle*
*Starch 1500, Starch 1500 s 0,4% stearanu hořečnatého, Pharmatosa DCL 15 s 0,4 % stearanu hořečnatého*

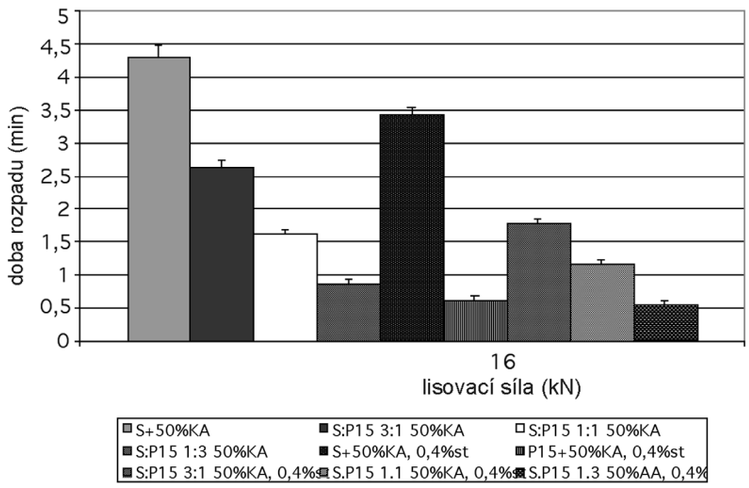
telné laktosy. Potvrzuje se tak negativní vliv stearanu na pojivové vlastnosti přímo lisovatelného škrobu, který je ve zbývajících směsích ve vyšším poměrném zastoupení.

V práci se také testoval vliv přídavku modelové účinné látky na vlastnosti tablet. Touto látkou byla kyselina askorbová v koncentraci 50 %. Použitá lisovací síla byla 16 kN. Pevnosti výlisků ze směsí bez mazadla i s mazadlem jsou uvedeny na obrázku 3. Při uvedené lisovací síle neměly výlisky ani v jednom případě optimální pevnost. Hodnoty pevností výlisků z přímo lisovatelného škrobu s kyselinou askorbovou a jeho směsi s přímo lisovatelnou laktosou v poměru 3:1 byly shodné. Dále u směsí bez mazadla rostla pevnost s vyšším podílem Pharmatosy DCL 15. Přídavkem stearanu k přímo liso-

proLékaře.cz | 10.12.2025




*Obr. 5. Doba rozpadu tablet*
*Směsi Starch 1500 a Pharmatosa DCL 15 bez stearanu hořečnatého a se stearanem hořečnatým*




*Obr. 6. Doba rozpadu tablet*
*Tabletoviny s kyselinou askorbovou*

*Vysvětlivky k obrázkům: S1500, S – Starch 1500; P15 – Pharmatosa DCL 15; st – stearan hořečnatý; KA – kyselina askorbová*

vatelnému škrobu došlo k výraznému poklesu pevnosti výlisků, stejně jako u směsí. Výlisky ze směsi Starch 1500 a Pharmatosa DCL 15 v poměru 3:1 měly dokonce neměřitelnou pevnost, proto tato hodnota na obrázku chybí. Čím je vyšší podíl přímo lisovatelného škrobu ve směsi, tím je pevnost nižší. Nejvyšší hodnota byla naměřena pro samotnou Pharmatosu DCL 15 se stearanem.

V tabulce 1 jsou uvedeny hodnoty LSR, které kvantifikují citlivost přímo lisovaných směsí na přídavek stearanu hořečnatého. Čím se hodnota blíží více 1, tím je daná směs citlivější na přídavek mazadla a jeho vlivem je výraznější pokles pevnosti výlisků. Hodnoty potvrzují poměrně vysokou citlivost přímo lisovatelného škrobu na přídavek mazadla, s jeho rostoucím podílem ve směsích s přímo lisovatelnou laktosou také rostou. Přídavek kyseliny askorbové způsobuje jejich další vzestup, pro směs Starch 1500 a Pharmatosa DCL 15 3:1 je hodnota 1, tzn. nejvyšší, pevnost byla neměřitelná, pro výpočet udána nulová.

Další studovanou vlastností tablet byla doba rozpadu. Závislost doby rozpadu na lisovací síle pro samotný Starch 1500 a jednotlivá suchá pojiva se stearanem hořečnatým je uvedena na obrázku 4. Nejdelší dobu rozpadu měly výlisky ze samotného přímo lisovatelného škrobu. Přídavek stearanu navzdory své hydrofobnosti dobu rozpadu zkrátil zřejmě narušením pevnosti vazeb

proLékaře.cz | 10.12.2025

mezi částicemi škrobu. Několikanásobně kratší dobu rozpadu měly výlisky z Pharmatosy DCL 15 se stearanem. Laktosa je schopná samovolného rozpadu, při němž se ruší vazby a dochází k repulzi mezi částicemi. Tento tzv. „pasivní“ mechanizmus rozpadu zapřičiňuje rychlý rozpad. V případě, kdy je rozpad spojen s vývojem síly vlivem bobtnání, jedná se o „aktivní“ mechanizmus rozpadu, který je tak pomalejší. Toto platí právě pro škroby [5]. Vliv lisovací síly zde nebyl významný.

Na obrázku 5 jsou uvedeny doby rozpadu výlisků ze směsí suchých pojiv bez stearanu a se stearanem. Z výsledků je patrné, že nejdelší dobu rozpadu mají výlisky ze směsí Starch 1500 a Pharmatosa DCL 15 3:1. Stearan dobu rozpadu u této směsi nijak výrazně neovlivňuje a tato závislost je mírně lineárně rostoucí, tzn., že je zde i vliv lisovací síly. Nejkratší doba rozpadu byla zaznamenána u směsi s převahou přímo lisovatelné laktosy, což je v korelaci se zjištěnou dobou rozpadu samotných suchých pojiv, stearan zde zvýšil dobu rozpadu cca o 0,5 minuty. U směsi se stejným zastoupením obou pojiv stearan dobu rozpadu naopak mírně snížil. U těchto dvou směsí nebyl navíc zaznamenán vliv lisovací síly na dobu rozpadu.

Doba rozpadu byla hodnocena také u výlisků s kyselinou askorbovou (obr. 6). V případě všech tabletovin došlo vlivem přídavku kyseliny askorbové ke snížení doby rozpadu. Nejvyšší hodnoty vykazovaly tablety ze samotného přímo lisovatelného škrobu. Přídavek stearanu dobu rozpadu dále zkrátil v důsledku ovlivnění pevnosti vazeb suchých pojiv, takže jeho hydrofobní charakter zde neměl vliv. Doba rozpadu se dále zkracovala s rostoucím podílem Pharmatosy DCL 15 ve směsích.

Práce vznikla z grantové podpory MSM 0021620822 a díky firmám Colorcon a DMV International, které poskytly vzorky testovaných suchých pojiv.

## LITERATURA


1. **Bolhuis, G. K., Chowhan, Z. T.:** In: Pharmaceutical Powder Compaction Technology (Alderborn, G., Nyström, Ch.), New York Basel Hongkong, Marcel Dekker, 1996, 483-484.
2. **Bolhuis, G. K., Chowhan, Z. T.:** In: Pharmaceutical Powder Compaction Technology (Alderborn, G., Nyström, Ch.), New York Basel Hongkong, Marcel Dekker, 1996, 443-446.
3. **Jarosz, P. J., Parott, E. L.:** Drug Dev. Ind. Pharm., 1984; 10(2), 259-273.
4. **Bolhuis, G. K., Chowhan, Z. T.:** In: Pharmaceutical Powder Compaction Technology (Alderborn, G., Nyström, Ch.), New York Basel Hongkong, Marcel Dekker, 1996, 461-477.
5. **Ferrari, F. et al.:** Int. J. Pharm., 1996; 136,71-79.
6. Directly Compressible Pharmatose®. Firemní lit. DMV International, The Netherlands, 2000.
7. **Fell, J. T., Newton, J. M.:** J. Pharm. Sci., 1970; 59, 688-691.
8. **Bos, C. E., Bolhuis, H., Van Doorne, Lerk, C. F.:** Pharm. Weekbl., Sci. Ed., 1987; 9, 274-282.
9. Český lékopis 2002, 1. díl. Praha, Grada Publishing, a.s., 2002, s. 399.
10. **Belousov, V. A.:** Chim. Farm. ž., 1976; 10, 105-111.


*Došlo 28. 3. 2006.*
*Přijato ke zveřejnění 12. 5. 2006.*

*PharmDr. Jitka Mužíková, PhD.*
*Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové*
*e-mail: muzikova@faf.cuni.cz*

**Abstrakta z akcí ČFS v časopisu Česká a slovenská farmacie**

Redakce časopisu Česká a slovenská farmacie nabízí možnost zveřejňovat limitované množství abstrakt z odborných akcí pořádaných Českou farmaceutickou společností, například sympozií, seminářů, pracovních dnů apod.
Jednotlivá abstrakta (písmo Courier New, velikost 12, řádkování 2), by neměla přesáhnout 1 rukopisnou stranu formátu A4.
Počet abstrakt předem dohodnou předsedové příslušných sekcí, které akci pořádají, případně osoby zodpovědné za akci s redakcí časopisu, která poskytne i bližší informace. Souhrny je možné po dohodě (sedlarova@greenplanet.cz) zveřejnit rovněž na internetových stránkách ČFS (www.cfs-cls.cz)

**Kontakt:**
doc. RNDr. Pavel Komárek, PhD., vedoucí redaktor, Katedra farmaceutické technologie a kontroly léčiv IPVZ
100 05 Praha 10, Ruská 85, e-mail: komarek@ipvz.cz, tel.: 271 019 278