

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE

RIGORÓZNÍ PRÁCE

Porovnání vlastností výlisků ze silicifikovaných
mikrokrytalických celulos o různé velikosti částic

Hradec Králové, 2006

Mgr. Petra Nováková

*Za odborné vedení a milou spolupráci děkuji
PharmDr. Jitce Mužikové, Ph.D.*

OBSAH

1. ÚVOD	4
2. TEORETICKÁ ČÁST	5
2.1. PŘÍMÉ LISOVÁNÍ	5
2.2. SUCHÁ POJIVA	7
2.2.1. Rozpustná suchá pojiva.....	11
2.2.2. Nerozpustná suchá pojiva.....	14
2.2.3. Směsná suchá pojiva.....	16
2.3. MIKROKRYSALICKÁ CELULOSA	18
2.3.1. Silicifikace mikrokrysalické celulosy.....	21
2.3.2. Prosolv.....	23
2.4. MAZADLA – FUNKCE A DĚLENÍ	26
2.4.1. Stearan hořečnatý.....	28
2.4.2. Pruv.....	29
2.4.3. Vliv mazadel na vlastnosti přímo lisovaných tablet.....	30
2.5. PEVNOST TABLET V TAHU	34
2.6. DOBA ROZPADU TABLET	36
3. CÍL PRÁCE	40
4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	41
4.1. POUŽITÉ SUROVINY	41
4.2. POUŽITÉ PŘÍSTROJE A ZAŘÍZENÍ	42
4.3. POSTUP PRÁCE	43
4.3.1. Příprava tabletovin.....	43
4.3.2. Příprava tablet.....	43
4.3.3. Měření destrukční síly, výpočet pevnosti tablet v tahu a hodnot LSR.....	44
4.3.4. Měření doby rozpadu tablet.....	45
5. TABULKY A GRAFY	46
6. DISKUSE	66
7. ZÁVĚR	68
8. LITERATURA	69
9. SOUHRN	74

1. ÚVOD

Silicifikovaná mikrokrytalická celulosa je směsné suché pojivo na bázi mikrokrytalické celulosy, která je obohacena 2% koloidního oxidu křemičitého. Vyrábí se společným zpracováním obou obsažených složek, kdy koloidní oxid křemičitý je přidán a dispergován ve vodné suspenzi mikrokrytalické celulosy. Disperze je následně sprejově usušena za vzniku pevné směsi.

Látka byla poprvé představena v roce 1996 firmou Penwest Pharmaceuticals Co. pod názvem Prosolv SMCC[®] a je dostupná ve dvou velikostních stupních: SMCC 50 a SMCC 90. Distribuce velikosti částic odpovídá dvěma nejznámějším druhům mikrokrytalické celulosy, Avicelu PH –101 a Avicelu PH –102. Tokové vlastnosti SMCC 90 jsou ale srovnatelné s Avicelkem PH – 200 (velikost částic kolem 180 μm). Silicifikovaná mikrokrytalická celulosa také vykazuje vyšší sypanou hustotu než běžné typy mikrokrytalické celulosy, a s tím spojené lepší tokové vlastnosti a lisovatelnost.

Tato rigorózní práce se zabývá hodnocením vlastností výlisků z Prosolvu SMCC 50 a porovnáním těchto vlastností s Proslovem SMCC 90, který byl zpracováván v rámci mé diplomové práce, na kterou tato práce navazuje a proto jsou z ní převzaty některé úseky teoretické části.

2. TEORETICKÁ ČÁST

2.1. Přímé lisování^{1,2,3}

Přímé lisování je novější metodou výroby tablet založenou na slisování suché směsi aktivní látky a vhodných pomocných látek, velký rozvoj a vzestup podstoupila v šedesátých letech dvacátého století, kdy byla na trh uvedena první suchá pojiva určená výhradně pro přímé lisování (nejdříve sprayově sušená laktosa – 1963, a poté mikrokrytalická celulóza - 1964). Tato metoda je relativně jednodušší a levnější než granulační postupy. Vynechává přípravu a sušení granulátu, což podstatně zkracuje dobu přípravy, snižuje potřebu přístrojového vybavení, počet validací, spotřebu energií a hlavně eliminuje účast vlhkosti a tepla. Přes tyto výhody je přímé lisování stále metodou menšinovou, určenou hlavně pro léčiva citlivá na vlhkost a termolabilní léčivé látky.

VÝHODY PŘÍMÉHO LISOVÁNÍ :

- **ekonomičnost procesu** – zkracuje dobu výroby, snižuje cenu za práci, je méně kroků výroby, méně přístrojů, validací a je nižší spotřeba energií;
- **eliminace vlhkosti a tepla** – méně problémů s nestabilitou léčivých látek způsobenou vlhkostí a teplem dodaných během granulace, pojiva v přímém lisování mají sice mnohdy vysoký obsah vlhkosti, ale pevně vázané (vodíkové vazby, hydratace) nepřístupné pro chemickou degradaci;
- **optimalizace rozpadu tablet** – tablety se rozpadají přímo na jednotlivé částice, léčivá látka je rychle volná k absorpci, na rozdíl od granulačních metod, kde se tablety rozpadají nejdříve na granula, ze kterých se léčivo uvolňuje pomaleji;
- **relativní neměnnost disolučních profilů během skladování** – změny disolučních profilů se u tablet vyrobených přímým lisováním jsou méně časté než u granulačních metod;
- **menší množství pomocných látek.**

NEVÝHODY PŘÍMÉHO LISOVÁNÍ :

- **špatná obsahová uniformita** – u granulace dochází k pevnému navázání aktivní látky na nosič a rozložení léčivé látky v tabletě je rovnoměrné, u přímého lisování pevná vazba nevzniká a během přesunu směsi z mísícího zařízení do násypky a matrice může docházet k segregaci a nerovnoměrnému rozložení léčivé látky v tabletě, nedostatek vlhkosti může také způsobit vznik statického náboje při mísení, jehož důsledkem je nedokonalé promísení směsi, řešením těchto problémů je co nejmenší rozdíl mezi velikostí částic a hustot u pomocných látek a léčiva;
- **limitovaný obsah léčiva v tabletě** – pojiva používaná v přímém lisování mají určitý diluční potenciál – maximální obsah léčivé látky, se kterou lze pojivo smísit, aniž by se významně snížila kvalita tablet, závisí jak na charakteru pojiva, tak na charakteru aktivní látky, hlavně její sypnosti a lisovatelnosti;
- **omezené barvení tablet** – u přímého lisování je obtížné dosáhnout jednotně zbarvené tablety, možné je využití vysoce mikronizovaných mořidel mletých současně s mikrokrytalickou celulórou;
- **problematické mazání tabletoviny** – je důležité najít kompromis mezi adekvátním mazacím efektem a co nejmenším změkčením výsledné tablety a hydrofobickým efektem alkalických stearanů. Omezení negativních vlivů mazání se uskutečňuje jen krátkým mícháním mazadla s tabletovanou, maximálně 2 - 5 minut, nebo použitím hydrogenovaných rostlinných olejů;
- **vysoká cena a náročnější výběr pomocných látek** – na plniva v přímém lisování jsou kladeny daleko vyšší nároky než při granulaci, jelikož vlastnosti plniv ovlivňují tabletu, zatímco při granulaci se charakter pomocných látek ztrácí obalením v roztoku pojiva;
- **negativní vliv mikronizace** - v dnešní době je trend mikronizovat aktivní látku - zvětšit její povrch a tím zrychlit disoluci. Mikronizované léčivo má díky vyššímu interpartikulárnímu tření špatnou sypnost i lisovatelnost;

Pro úspěch přímého lisování je nejdůležitější kritický přístup k surovým materiálům i aktivním látkám. Důležitá je jednotnost a kontinuita dodávaných surovin, což vyžaduje pečlivé testování a odráží se ve vyšší ceně pomocných látek pro přímé lisování.

POMOCNÉ LÁTKY V PŘÍMÉM LISOVÁNÍ

Při vlhké granulaci dochází k úplné modifikaci vlastností surových materiálů, čímž je zakryta řada nedostatků původních surovin. V přímém lisování toto neplatí. Je vyžadován kritický přístup k výběru pomocných látek.

Pomocné látky v přímém lisování dělíme podle své funkce do tří základních skupin:

a) Suchá pojiva - jedna látka plní funkci plniva i pojiva (např. laktóza, škrob, mikrokrytalická celulóza).

b) Látky ovlivňující uvolňování léčiva

Rozvolňovadla - látky podporující rozpad tablet. Tuto funkci mohou zajišťovat přímo suchá pojiva (škrob, mikrokrytalická celulóza) nebo specifická rozvolňovadla (Starch 1500, sodná sůl karboxymethylcelulosity Ac-Di-Sol).

Látky prodlužující uvolňování – např. některé deriváty celulosity.

c) Kluzné látky a mazadla – kluzné látky zvyšují sypanost, mazadla snižují tření při lisování, zabraňují lepení tablet na stěny matrice a razidel. I v této skupině existují látky zajišťující obě funkce (stearan hořečnatý).

2.2. Suchá pojiva^{1,4}

Mnoho aktivních látek není možné přímo lisovat v jejich krystalické nebo amorfní formě, musí být proto smíchány s dostatečným množstvím pomocných látek (plniv, nebo-li suchých pojiv). Bez pomoci těchto látek by bylo přímé lisování ve většině případů nerealizovatelné. Výběr optimálních suchých pojiv pro přímé lisování ovlivňuje mnoho faktorů. Mezi tyto faktory řadíme primární vlastnosti prášků (velikost a tvar částic, sypaná hustota, rozpustnost), charakteristiky potřebné k tvorbě tablet (sypanost a lisovatelnost), faktory ovlivňující stabilitu (vlhkost), cenu a dostupnost.

VLASTNOSTI IDEÁLNÍHO SUCHÉHO POJIVA :

- **vysoká lisovatelnost** - zajistí soudržnost výlisku po uvolnění lisovací síly, často je zlepšována pomocí fyzikálních modifikací a je testována měřením pevnosti tablet;
- **dobrá sypnost** – zajišťuje rychlý homogenní tok tabletoviny z násypky do matrice;
- **vhodné mísící vlastnosti** – minimalizace segregace;
- **nízká citlivost k mazadlům** – co nejnížší snížení pevnosti výlisků po přidání mazadla;
- **stabilita** – schopnost zachovat si aktivitu a funkčnost během skladování a zůstat fyzikálně a chemicky neměnné;
- **inertnost** – pojivo nesmí urychlovat fyzikální a chemickou degradaci léčiva a ostatních pomocných látek;
- **kompatibilita** se všemi složkami přípravku;
- **neovlivnění biologické dostupnosti léčiv;**
- **vysoká kapacita** – maximální množství léčiva, které je možné lisovat, aniž by došlo k zhoršení vlastností výlisku;
- **schopnost přepracování** bez ztráty funkčnosti;
- **bezbarvost;**
- **podpora rozpadu tablet a disoluce léčivé látky;**
- **jednotnost a reprodukovatelnost šarží;**
- **ekvivalentnost velikosti částic** s velkým množstvím léčivých látek;
- **široká dostupnost a přijatelná cena.**

Téměř žádné samostatné suché pojivo nespĺňuje všechny tyto požadavky (s výjimkou některých směsných produktů). Většinou používáme směs dvou a více látek k získání směsi s optimálními tabletovacími vlastnostmi. Nutno zmínit, že mnoho suchých pojiv působí multifunkčně v závislosti na použité koncentraci. (mikrokrystalická celuloza – antiadherent (5 – 20 %), rozvolňovadlo (5 – 15 %), suché pojivo (20 – 90 %))

MOŽNOSTI MODIFIKACE VLASTNOSTÍ SUCHÝCH POJIV¹ :

Jen velmi málo pomocných látek může být přímo lisováno bez předcházející fyzikální modifikace. V posledních letech významně vzrostla výroba suchých pojiv s vylepšenými fyzikálně-mechanickými vlastnostmi uzpůsobenými přímému lisování. Modifikace jsou prováděny různými metodami, od jednoduchého screeningu až po krystalové inženýrství. Mezi nejpoužívanější techniky patří:

1. Rozměňování a/nebo Sítování

- Většina přímo lisovatelných látek je připravena krystalizací. Sítováním je vyselektována velikost a tvar částice, sítování mnohdy předchází rozměňování. Tvar a velikost částice závisí na procesu drcení a tvaru a velikosti ok síta. Hlavním důvodem této úpravy je kontrola tokových vlastností materiálu.

2. Speciální krystalizace

- Na podmínkách krystalizace závisí mnoho vlastností přímo lisovatelných materiálů. Kontrolovaná krystalizace uděluje léčivům a pomocným látkám lepší tokové charakteristiky.
- U polymorfních látek se lisovatelnost různí podle vnitřního uspořádání molekul uvnitř krystalu. Síly působící na vzorek nejsou předávány rovnoměrně a klouzání molekul je obtížné v závislosti na krystalové struktuře. Plastická deformace se objevuje závisle na přesunech smykových ploch v krystalech. Čím větší je krystalová symetrie, tím je látka náchylnější k deformacím. Symetrie krystalových struktur klesá v pořadí : kubická > hexagonální > tetragonální > rombohedrální > ortorhombická > monoklinická > triklinická.
- Alternativní metody krystalizace mohou zlepšit lisovatelnost např. kokrystalizace cukrů s nízkými koncentracemi jiných látek, polykrystalické aglomeráty, rekrystalizací získané částice s nepravidelnými tvary a oblými hranami.

2. Sprejové sušení

- Sprejové sušení zahrnuje atomizaci vodného roztoku nebo suspenze do vodní spršky, kontaktem spršky a horkého vzduchu v sušící komoře

dochází k odpaření vlhkosti a vzniku suchého produktu. Díky sférické povaze kapalných částic vznikají porézní kulovité aglomeráty pevných částic jednotné velikosti.

- Distribuce velikosti částic je kontrolována atomizačním procesem a typem sušící komory.
- Sprejové sušení produkuje díky rychlému chlazení roztoku a vysokému stupni krystalizace pevné látky s velmi nedokonalými strukturami obsahující amorfni složku, která se chová jako pojivo.
- Tato metoda zvyšuje sypanost materiálu.

3. Granulace, Aglomerace a Potahování

- Granulace a aglomerace způsobují přeměnu kohezivních, špatně tekoucích prachů na přímo lisovatelnou formu s přijatelnou sypaností. Granulací vzniká téměř sférické částice s relativně vysokou sypanou hustotou. Na druhé straně aglomerace vede k tvorbě nepravidelně tvarovaných částic s relativně nízkou sypanou hustotou a pevností. Přídavek pojiva je nutný u látek, jejichž částice nemají vlastní vazebné vlastnosti. Přítomnost malých částic v aglomerátech zvyšuje kompaktnost výlisků,
- Granulace práškové celulózy nebo škrobu zlepšuje jejich sypanost, ale zvýší citlivost k mazadlům.

4. Předbobtnání

- Lisovatelný škrob je vyráběn parciální hydrolyzou kukuřičného škrobu. Volný amylopektin zlepšuje vazebné vlastnosti a volná amylosa podporuje rozpad výlisku.

5. Dehydratace

- Termální nebo chemická dehydratace pevných látek způsobuje zlepšení tokových a vazebných vlastností a zvyšuje pevnost výlisků u řady materiálů.

6. Hybridizace

- Hybridizace je založena na principu vzájemného působení práškových směsí. Smísením hrubého a jemného prachu v daném poměru vzniká elektrostatický náboj, který způsobuje adhezi jemného prášku na povrch hrubého. Pokud by nebyla následně provedena hybridizace, prachy by se opět oddělily. Hybridizace rozptýlí prachy a dodá mechanickou/tepelnou energii k pevnému ukotvení jemných částic na povrchu hrubších a/nebo k potažení hrubých částic jemnějšími.
- Tato technika ještě není v přímém lisování využívána, ale očekává se, že v budoucnu najde své uplatnění.

2.2.1. ROZPUSTNÁ SUCHÁ POJIVA ^{2,3,5}

Mezi rozpustná suchá pojiva řadíme laktosu a její deriváty, sacharosu a její deriváty, dextrosu, sorbitol, mannitol a maltodextrin.

a) LAKTOSA A JEJÍ DERIVÁTY

Laktosa (Lactosum, Saccharum lactis, mléčný cukr) je monohydrát 4-0- β -D-galaktopyranosyl-D-glukopyranosy, vyrobený ze syrovátky kravského mléka. Jedná se o nejčastěji používané suché pojivo v přímém lisování. Vyrábí se v několika formách – bezvodá, hydrát a aglomerovaná. Aglomerovaná nebo-li sprejově sušená laktosa byla před čtyřiceti lety vyvinuta speciálně pro účely přímého lisování.

SPREJOVĚ SUŠENÁ LAKTOSA

Zahrnuje hlavně mikrokrystaly monohydrátu α -laktosy spojené do kulovitých agregátů malým množstvím amorfní laktosy. Díky velké velikosti částic má tento typ laktosy nejlepší sypnost mezi suchými pojivy. Lisovatelnost je jen hraniční a diluční potenciál je velmi nízký, tableta musí obsahovat minimálně 80 % laktosy, aby vznikl pevný výlisek. Obsahuje přibližně 5 % vlhkosti, ve formě vázané hydrátové vody a maximálně 0,5 % volné vody, je relativně nehygroskopická.

FAST-FLO LAKTOSA

Obsahuje hlavně sférické agregáty mikrokystalů α -monohydrátu spojené větším množstvím amorfni fáze. Díky vyšší lisovatelnosti často nahrazuje sprejově sušenou. Tablety mají až 4krát vyšší tvrdost.

TABLETTOSA

Obdoba Fast-Flo laktosy s nižší lisovatelností.

BEZVODÁ LAKTOSA

Krystalická laktosa bez hydrátové vody. Vyrábí se krystalizací při teplotě nad 93°C , kdy krystaluje β -forma. Lisovatelnost je podobná Fast-Flo laktose. Obsahuje relativně vysoký podíl prachů, což snižuje její sypanost pod optimální hodnoty a vyžaduje přídavek kluzných látek. Ve vlhkém prostředí zachycuje vodu a dochází ke zvýšení objemu tablet, není vhodná pro léčiva citlivá na vlhkost. Má výborné disoluční vlastnosti.

b) SACHAROSA A JEJÍ DERIVÁTY

Sacharosa (Saccharosum, saccharum) je β -D-fruktofuranosyl- α -D-glukopyranosid vyrobený rafinací řepného nebo třtinového cukru. V technologii tablet je využívána v suché formě jako plnivo, nebo ve formě roztoku jako pojivo. Pokusy přímo lisovat sacharosu nebyly úspěšné z důvodu její nízké lisovatelnosti, byly ale vytvořeny modifikované formy, které lze přímo lisovat bez obtíží.

DI-PAC

Vyrábí se kokrystalizací sacharosy (97 %) a vysoce modifikovaných dextrinů (3 %). Granule Di-Pacu jsou složeny z mnoha malých kystalů sacharosy slepených dextriny. Di-Pac má dobré tokové vlastnosti a vysokou barevnou stálost. Tablety vyrobené z Di-Pacu mají tendenci časem zvyšovat svoji tvrdost.

NU-TAB

Přímo lisovatelný cukr složeny ze sacharosy a 4 % invertního cukru (ekvimolární směs levulosity a dextrosy) a 0,1 – 0,2 % kukuřičného škrobu a stearanu hořečnatého. Poslední dvě složky se přidávají pro zlepšení granulace, nesou funkci mazadla a rozvolňovadla ve výsledné směsi.

c) DEXTROSA

Modifikovaná přímo lisovatelná dextrosa nese název EMDEX. Emdex je sprejově sušená směs dextrosy (90 – 92 %), maltosy (3 – 5 %) a vyšších glukosových polysacharidů. Je dostupný v bezvodé i hydratované formě, přičemž bezvodá forma má nepatrně lepší lisovatelnost, která je u obou výborná. Částice Emdexu patří k největším ze suchých pojiv.

d) SORBITOL

Komplexní suché pojivo široce využívané při výrobě žvýkacích a sublingválních tablet. Jedná se o bílou, krystalickou, pevnou látku, bez zápachu, s příjemnou osvěžující sladkou chutí. Sorbitol je hygroskopický izomer mannitolu. Vyrábí se vysokotlakou katalytickou hydrogenací glukózy v přítomnosti mědi nebo niklu.

Existuje několik polyformních typů (α , β , γ , δ) i amorfní forma sorbitolu. Nejstabilnější je μ -forma, která má i nejlepší lisovací vlastnosti. Přídavek 2 % stearanu hořečnatého neovlivní pevnost výsledných tablet. Díky svému hygroskopickému charakteru může sorbitol urychlovat rozklad drog senzitivních na vlhkost a při vlhkosti nad 50 % se lepí na stěny matrice.

e) MANNITOL

Mannitol je bílý, krystalický prášek bez zápachu, s velmi příjemnou osvěžující chutí, připravený katalytickou redukcí různých cukrů. Vytváří měkčí tablety než sorbitol, ale je méně citlivý na vlhkost, lze ho použít ve směsi s látkami citlivými na vlhkost. Použití je limitováno jeho vysokou cenou. Po jeho podání se nezvyšuje hladina cukru v krvi, proto je využíván v přípravcích určených pro diabetiky.

f) MALTODEXTRIN

Aglomerovaný maltodextrin určený pro přímé lisování je znám pod názvem MALTRIN. Vykazuje se vysokou lisovatelností a velmi nízkou hygroskopičností.

g) LAKTITOL

Granulovaný laktitol pro přímé lisování vzniká katalytickou hydrogenací laktosy. Obsahuje mikrokrystalické aglomeráty. Je vysoce chemicky stabilní. Vyniká tokovými vlastnostmi, nevyžaduje přítomnost kluzných látek.

h) MALTOSA

Maltosa připravená sprejovým sušením obsahuje kulovité částice s vysokou lisovatelností a dobrými tokovými vlastnostmi.

2.2.2. NEROZPUSTNÁ SUCHÁ POJIVA

K nerozpustným suchým pojivům řadíme deriváty celulosy, škrob a anorganické vápenaté soli (fosforečnan divápenatý, fosforečnan trivápenatý, síran vápenatý, uhličitán vápenatý).

a) CELULOSA A JEJÍ DERIVÁTY

Celulosa je základem mnoha pomocných látek. Skládá se z řetězce velkého množství opakujících se glukosových jednotek spojených β -1,4-glykosidickými vazbami. Celulosa používaná ve farmacii je upravována mechanickými a/nebo chemickými procesy. Nejdůležitějšími druhy pro přímé lisování jsou mikrokrytalická celulosa a prášková celulosa.

PRÁŠKOVÁ CELULOSA (Cellulosi pulvis)

Prášková celulosa je čištěná, mechanicky rozdrobněná α -celulosa. Jedná se o lisovatelnou celulosu s rozvolňovacími a antiadherentními vlastnostmi, schopnou tvorby dostatečně pevných výlisků, ale v neaglomerované formě má špatné tokové vlastnosti, je proto používána hlavně ve směsích s jinými suchými pojivy. Vzhledem k mikrokrytalické celuloze má nižší vazebné vlastnosti a diluční potenciál.

MIKROKRYTALICKÁ CELULOSA

Je nejdůležitější modifikací celulosy. Vzniká izolací krystalických podílů z vláken celulosy. Této látce bude věnována kapitola 2.3.

b) ŠKROB

Škrob je jednou z nejvíce používaných pomocných látek v technologii tablet. Mezi nativní škroby patří škrob rýžový, kukuřičný, pšeničný a bramborový. Jedná se o polysacharidy složené z glukosových jednotek spojených α -glykosidicky. Škrobová zrna se skládají z nerozpustného amylopektinu a rozpustné amylosy.

Nevýhodou je častá bakteriální kontaminace. Jednoduchému škrobu chybí dvě základní vlastnosti nutné pro přímé lisování – sypnost a lisovatelnost.

Obecného rozšíření dosáhla modifikace škrobu nazývaná Škrob 1500. Je to speciální pregelatinizovaný, částečně hydrolyzovaný kukuřičný škrob. Skládá se z neporušených škrobových zrn a prasklých hydrolyzovaných zrn, která následně aglomerují. Obsahuje vysoký podíl vlhkosti (12 – 13 %), která ale neurychluje rozklad látek citlivých na vlhkost. Samotný škrob 1500 neposkytuje příliš pevné výlisky a má nízký diluční potenciál. Je spíše využíván jako rozvolňovadlo. Tablety obsahující vysoký podíl škrobu jsou vysoce citlivé vůči změkčujícímu vlivu stearanu hořečnatého, proto je vhodnější použít jako mazadla hydrogenované rostlinné oleje.

c) ANORGANICKÉ VÁPENATÉ SOLI

FOSFOREČNAN DIVÁPENATÝ (Emcompress, Di-Tab)

Patří k nejčastěji používaným anorganickým suchým pojivům. Nemletý fosforečnan divápenatý obsahuje agregáty malých krystalů, které fragmentují během lisování. Je relativně levný, vysoce fyzikálně i chemicky stabilní a nehygroskopický. Přimo lisovatelnou formou je dihydrát. Sypnost je optimální, mazadla nejsou obvykle nutná. Tablety obsahující více než polovinu fosforečnanu divápenatého se rozpadají velmi rychle.

FOSFOREČNAN TRIVÁPENATÝ (Tri-Tab)

TriTab má nižší lisovatelnost a ještě nižší rozpustnost než fosforečnan divápenatý. Obsahuje vysoký podíl vápenatých iontů.

SÍRAN VÁPENATÝ

Ve formě dihydrátu je vhodný pro přímé lisování. Nereaguje prakticky s žádnými látkami a je velmi levný. Jeho přítomnost v tabletách se projeví zpomalením doby rozpadu tablet.

UHLIČITAN VÁPENATÝ

Tato látka byla využívána hlavně v minulosti jako plnivo, i když má vlastní farmakologický efekt. Ve spojených státech je používán u

nutričních přípravků při prevenci osteoporózy. Je dostupný v precipitované formě, mezi zdroje patří mleté lastury ústřic nebo půdní vápenec. Jeho rozpustnost je závislá na pH, je vyšší než u ostatních anorganických suchých pojiv.

2.2.3. SMĚSNÁ SUCHÁ POJIVA ⁶

Směsi pomocných látek pro přímé lisování využívají výhod každé komponenty a obcházejí specifické nevýhody jednotlivých složek. Funkčnost směsí je zvýšena speciálním procesem jejich přípravy, nejedná se o jednoduché smísení. Problémem směsných suchých pojiv může být stálý poměr pomocných látek ve směsi, při vývoji nové formulace nemusí být vždy pro určité léčivo v dané dávce optimální. Výběr suchého pojiva, rozvolňovadla, mazadla a jejich koncentrace závisí na optimalizaci parametrů výsledné tablety, funkčnosti jednotlivých pomocných látek, jejich vzájemných interakcích a ceně. Nejdůležitější jsou vazebné a mísící charakteristiky.

Do této skupiny řadíme např. Ludipress, Cellactosu , Pharmatosu DCL 40, MicroceLac 100, StarLac , Prosolv SMCC a Cel-O-Cal.

a) LUDIPRESS[®]

Směsné suché pojivo složené z tří složek – pojivo, plnivo a rozvolňovadlo. Obsahuje 93,4 % monohydrátu α -laktózy, 3,2 % polyvinylpyrolidonu a 3,4 % krosповidonu. Ludipress je vyráběn potahováním částic laktosy povidonem, vznikají sférické aglomeráty velkého množství malých krystalů s hladkým povrchem. Vazebné vlastnosti jsou dobré, nejsou nutné vysoké lisovací tlaky. Rozpad tablet je pomalejší díky obsahu polyvinylpyrolidonu, řešením je přídavek mikrokrytalické celulosy do směsi.

b) CELLACTOSA[®]

Cellactosa je vyrobena aglomerací monohydrátu α -laktosy (75 %) a práškové celulosy (25 %). Vyznačuje se lepšími tokovými vlastnostmi, kapacitou a lisovatelností než fyzikální směs těchto látek. Vysoká pevnost tablet je způsobena synergistickým efektem fragmentace laktosy a plastické deformace celulosy.

Tablety se rychle rozpadají díky obsahu celulosových vláken v porézních částicích.

c) PHARMATOSA® DCL 40

Pharmatosa DCL 40 obsahuje 95 % bezvodé β -laktosy a 5 % bezvodého laktitolu. Vzhledem k sférickému tvaru částic a jejich vhodné velikosti má velmi dobré tokové vlastnosti. Vazebné charakteristiky a diluční potenciál patří k nejlepším mezi suchými pojivy. Poskytuje pevné tablety i při vysoké rychlosti lisování.

d) CEL-O-CAL®

Cel-O-Cal je prvním vyrobeným směsným suchým pojivem. Skládá se z 30 % mikrokrytalické celulosy a 70 % bezvodého síranu vápenatého. Kombinuje výborné lisovací a rozpadové vlastnosti mikrokrytalické celulosy s nízkou cenou síranu vápenatého.

e) MICROCELAC® 100⁷

MicroceLac 100 je sprejově sušená směs obsahující 75 % monohydrátu α -laktosy a 25 % mikrokrytalické celulosy v sušině. Plnivové vlastnosti laktosy a pojivové vlastnosti mikrokrytalické celulosy byly spojeny do jedné pomocné látky zajišťující lepší tabletovací vlastnosti a zároveň nízkou cenu.

f) STARLAC®

StarLac je směsné suché pojivo složené z monohydrátu laktosy a kukuřičného škrobu připravené pomocí sprejového sušení. Výhodou je dobrá sypnost a rychlý rozpad výsledných tablet.⁸

g) PROSOLV SMCC®

Obsahuje mikrokrytalickou celulosu a 2 % oxidu křemičitého. Tato látka bude podrobněji popsána v kapitole 2.3.2.

2.3. Mikrokrystalická celuloza^{2,5,6,9}

Mikrokrystalická celuloza (Cellulosum microcrystallinum, MCC) je nejdůležitější modifikací celulosy s nejvyšší lisovatelností a dilučním potenciálem ze všech suchých pojiv. Byla vyvinuta na počátku šedesátých let 20. století firmou FMC Corporation Philadelphia pod názvem Avicel PH[®] ve čtyřech odlišných stupních s různými vlastnostmi. Dnes se vyrábí více druhů lišících se velikostí částic a obsahem vlhkosti. Mikrokrystalickou celulosu produkuje více výrobců, druhým nejznámějším typem je Emcocel.

MCC je čištěná, částečně depolymerizovaná celuloza získaná kyselou hydrolyzou dřevní α -celulosy. Celuloza je složena z milionů mikrovláken, na kterých rozlišujeme parakrystalickou (amorfní) a krystalickou část. Krystalická část je tvořena těsnými svazky lineárně uspořádaných řetězců. Řízenou hydrolyzou jsou odstraněny amorfní části řetězce. Po přečištění filtrací a sprejovým sušením získáme suché porézní mikrokristaly - MCC. Regulací atomizace a podmínek sušení je ovlivněna distribuce velikosti části.

Mikrokrystalická celuloza patří mezi nepoužívanější suchá pojiva v přímém lisování. Tato popularita je dána jejími výbornými vazebnými vlastnostmi a vynikající lisovatelností. V tabletách také působí jako rozvolňovač a mazadlo. MCC je využívána i jako plnivo při vlhké granulaci a plnivo při výrobě tobolek.

MCC je stabilní, ačkoli hygroskopický, bílý krystalický prášek bez chuti a bez zápachu, chemicky inertní a biodegradabilní. Všeobecně je považován za netoxický a nedráždivý materiál. Prakticky nerozpustný ve vodě, zředěných kyselinách a organických rozpouštědlech, částečně se rozpouští v roztocích zředěných zásad.

VLASTNOSTI MIKROKRYSALICKÉ CELULOSY:

- TVAR ČÁSTIC

Avicel PH 101 je tvořen tyčinkovitými krystaly, Avicel PH 102 se skládá z primárních částic a jejich aglomerátů, což zlepšuje sypanost produktu. Primární částice jsou vlákna o průměru 10 – 15 nm s dutou osou. Měřením porozity bylo zjištěno, že klesá logaritmicky s rostoucím lisovacím tlakem. Porozita by byla teoreticky nulová při tlaku 300 MPa, ve skutečnosti se nemění od tlaku 20 MPa, tzn. že vnitřní póry zůstávají zachovány.

- VELIKOST ČÁSTIC

Velikost částic se liší u jednotlivých druhů Avicelů a má jen slabý vliv na lisovatelnost. Nejlepší lisovatelnost má frakce 80 – 100 μm .

- SPECIFICKÝ POVRCH

Výsledky měření jsou nejednotné, závisí na technice měření. Při použití metody absorpce dusíku byl určen specifický povrch 1,0 – 1,5 m^2/g . Marshall a Smith získali hodnotu 1,3 m^2/g metodou rtuťové porozimetrie, tyto výsledky určují vnější interpartikulární povrch.

- KRYSTALINITA

Krystalický podíl Avicelu PH 101 byl určen rentgenovou difrakcí nebo infračerveným měřením. Pohybuje se okolo 63 %.

- OBSAH VLHKOSTI

Při pokojové teplotě a relativní vlhkosti vzduchu mezi 40 – 50 % obsahuje Avicel PH 101 5 – 6 % vlhkosti. Mechanismus absorpce vody je stejný jako u ostatních typů celulosy a škrobů. Voda je absorbována pouze amorfními částmi MCC.

Lisovatelnost MCC závisí na obsahu vlhkosti, při plastické deformaci funguje vlhkost jako vnitřní mazadlo a usnadňuje sklouzávání a tok jednotlivých mikrokystalů. Přítomnost optimálního množství vody předchází elastickému návratu, tvorbou vodíkových můstků. Lisovatelnost MCC se snižuje s úbytkem vlhkosti. Nejpevnější výlisky vznikají z MCC s 7,3 % vlhkosti, tyto tablety mají ale tendenci víčkovat. Optimální obsah vlhkosti se pohybuje v rozmezí od 3,2 – 6,1 %.

- SYPNÁ HUSTOTA

MCC má velmi nízkou sypnou hustotu, pohybuje se v rozmezí 0,32 - 0,45 g/cm^3 .

- TOKOVÉ VLASTNOSTI

Sypnost Avicelu PH 101 je špatná, díky tyčinkovému tvaru částic a malé velikosti primárních částic. Avicel PH 102 má lepší tokové vlastnosti, ale stále jen

průměrné. Nejlepší sybnost vykazuje Avicel PH 200 vzhledem k větší velikosti částic, toto zlepšení má ale stinné stránky ve větší citlivosti k mazadlům a nižšímu dilučnímu potenciálu.

- **LISOVATELNOST**

Při nižších lisovacích silách převažuje nepatrná elastická fáze způsobená dutou strukturou primárních částic. Při vyšších silách dochází k deformaci nespecifickým plastickým tokem. Plastická deformace je usnadněna přítomností smykových ploch, přemíst'ováním a malou velikostí částic. Plasticita MCC se zvyšuje s rostoucí lisovací silou a zároveň snižující se viskoelasticitou. MCC vykazuje vysokou citlivost na rychlost deformace, díky časové závislosti plastického toku.

- **VAZEBNÉ VLASTNOSTI**

Vysoké vazebné schopnosti jsou dány vodíkovými vazbami, vznikajícími mezi sousedními celulosovými jednotkami během lisování. MCC má nejvyšší diluční potenciál ze všech dostupných suchých pojiv.

- **LUBRIKAČNÍ VLASTNOSTI**

Lubrikační vlastnosti jsou připisovány nízkému zbytkovému tlaku vylisku na stěny matrice a velmi nízkému koeficientu tření. Formulace s nízkým obsahem MCC většinou nevyžadují dodání mazadla, ale při koncentraci nad 20 % je to nezbytné.

- **DESINTEGRAČNÍ VLASTNOSTI**

Tablety s obsahem MCC se rozpadají velmi rychle. Voda penetruje do pórů kapilárním mechanismem a způsobí okamžitý rozpad vodíkových můstků uvnitř vylisku.

- **CITLIVOST K MAZADLŮM**

Vzhledem k plastickému chování je MCC citlivá na přítomnost mazadel, ale díky její extrémně vysoké lisovatelnosti je měknutí tablet patrné až při dlouhých mísících dobách a vysokých koncentracích stearanu hořečnatého. Ještě méně nepříznivě ovlivňují pevnost tablet alternativní mazadla jako hydrogenované rostlinné oleje a stearylfumarát sodný.

- **STABILITA TABLET**

Tablety s vysokým obsahem MCC mají tendenci časem měknout a zvětšovat svůj objem, pokud jsou skladovány ve vlhkém prostředí. Absorbovaná vlhkost způsobí rozpad vodíkových vazeb a snížení pevnosti tablety.

Díky vlastnostem MCC byla snaha použít ji jako hlavní pomocnou látku při přípravě tablet s velmi nízkým obsahem léčivé látky. Ale při koncentraci MCC nad 80 % byla zpomalena disoluce špatně rozpustných léčiv. Zřejmě dochází k uvěznění malých molekul aktivní látky mezi deformovanými krystaly MCC, tomu lze předejít dodáním rozpustného suchého pojiva (Fast – Flo laktosa).

Mikrokrystalická celulóza bývá v koncentraci až 60 % u špatně lisovatelných léčiv, u dobře lisovatelných v rozmezí 20 – 40 %. Vzhledem ke svým špatným tokovým vlastnostem, nízké sypné hustotě a vysoké ceně nebývá používána samostatně, ale ve směsích s levnými pojivy s dobrou sypností, jako je například dihydrát fosforečnanu divápenatého. V poslední době se používají směsi MCC s monohydrátem α -laktosy, sprejově sušenou laktosou, aglomerovanou laktosou nebo Cellactosou, tyto směsi mohou být bez problému lisovány ve vysokorychlostních rotačních lisech.

Funkce MCC je závislá na jejím procentuálním zastoupení ve formulaci : adsorbent (20 – 90 %), mazadlo (5 – 20 %), plnivo (20 – 90 %) a rozvolňovadlo (5 – 15 %).

2.3.1. SILICIFIKACE MIKROKRYSALICKÉ CELULOSY ¹⁰

Použití mikrokrystalické celulózy při přímém lisování je omezeno některými vlastnostmi této látky. Jedná se hlavně o nízkou sypnou hustotu, vysokou citlivost k mazadlům, špatné tokové vlastnosti a velký vliv vlhkosti na lisovací charakteristiky. Při pokusech o redukci těchto nevhodných vlastností bylo vyrobeno mnoho různých druhů MCC s vylepšenými vlastnostmi, nejdůležitějšími změnami byla vyšší hustota a větší velikost částic materiálu.

Výrobci upozornili na zlepšení vlastností po úpravě povrchu MCC pomocí oxidu křemičitého nebo křemičité kyseliny. Tímto procesem vzniká materiál s vhodnějšími

desintegračními charakteristikami a vyšší mechanickou odolností – lepší sypnost, vyšší pevnost tablet, nižší citlivost na přítomnost mazadel a nižší citlivost vůči vlhkosti.

SROVNÁNÍ VYBRANÝCH VLASTNOSTÍ SMCC A MCC:

- **Povrch** - při elektronové scanovací mikroskopii byly odhaleny rozdíly mezi těmito látkami : SMCC má rozsáhlé povrchové texturizace povrchu, které rozměrově i tvarově odpovídají jednotlivým částicím koloidního oxidu křemičitého. Tyto změny jsou ale patrné pouze při vysokých rozlišeních.

Specifický povrch je až pětikrát větší vzhledem k obrovskému specifickému povrchu koloidního oxidu křemičitého. Nevznikají zde žádné nové kovalentní vazby, SiO_2 jednoduše adhezuje na povrch mikrokrytalické celulosy. Oxid křemičitý se vyskytuje hlavně na povrchu částic MCC, jen malé množství bylo detekováno ve vnitřních oblastech částic. Jednotlivé částice SiO_2 jsou rovnoměrně rozloženy po celém povrchu MCC (velikost částic oxidu křemičitého se pohybuje okolo 15 nm). Tato vysoká deaglomerace oxidu křemičitého je v kontrastu se suchou fyzikální směsí MCC a SiO_2 .^{11,12}

- **Hustota a velikost částic** – při měření hustoty byl zjištěn jen velmi malý rozdíl mezi jednotlivými vzorky celulosy (hustota se pohybuje okolo 1,57 g/cm³). Velikost částic byla srovnatelná s MCC (SMCC 90 / MCC 90).

Sypná a setřásná hustota je vyšší pro Prosolv díky obležšímu tvaru částic a jejich hladšímu povrchu.

- **Deaglomerace** - výsledky SMCC byly velmi podobné výsledkům MCC, to znamená, že silicifikace nemá vliv na tvar a velikost částic a neaglomerační charakteristiky, ve srovnání se standardními stupni MCC.
- **Spektrální analýzy** – při spektrálních analýzách (IR, X-ray, NMR) nebyly patrné výraznější změny. Silifikace nezpůsobuje žádné chemické a fyzikální změny materiálu.
- **Obsah vlhkosti** – obsah vlhkosti je u Prosolvu všeobecně vyšší než u odpovídajících Avicelů, protože Prosolv obsahuje hygroskopický SiO_2 ,

který absorbuje velké množství vody bez zkapalnění a vytváří silanolové (-Si-OH-) a siloxanové (-Si-O-Si-) skupiny. Obsah vlhkosti nemá vliv na velikost částic, tato nezávislost značí nepřítomnost vody v kapilární formě.

- **Pevnost a rozpad tablet** – pevnější tablety jsou vytvářeny z SMCC, což je připisováno pevnějším vazbám mezi částicemi. Koloidní SiO₂ je znám jako adsorbent a dispergující činidlo pro kapaliny v prášcích, díky obsahu silanolových a siloxanových skupin na jeho povrchu. Tyto skupiny interagují s -OH skupinami MCC během silicifikace a s vlhkostí a ovlivňují deformaci částic během lisování, také ovlivňují penetraci vody do tablety při disintegraci. Rozpad tablet je pomalejší díky redukované penetraci vody do výlisku, způsobené menším množstvím užších pórů a snížené afinitě vody k nerozpustnému oxidu křemičitému.¹³

2.3.2. PROSOLV

Silicifikovaná mikrokrytalická celulóza (SMCC) byla poprvé představena v roce 1996 firmou Penwest Pharmaceuticals Co. pod názvem Prosolv SMCC®. Vyrábí se společným zpracováním 98 % mikrokrytalické celulózy s 2 % koloidního oxidu křemičitého. Přesněji SiO₂ je přidán a dispergován ve vodném roztoku MCC, roztok je sprejově usušen za vzniku pevné směsi.

Tato pomocná látka je dostupná ve dvou velikostních stupních: SMCC 50 a SMCC 90, distribuce velikosti částic odpovídá dvěma nejznámějším druhům MCC (Avicel PH – 101, Avicel PH – 102). Tokové vlastnosti SMCC jsou ale srovnatelné s Avicel PH – 200 (velikost částic kolem 180 μm). SMCC také vykazuje vyšší sypanou hustotu než běžné typy MCC, což se vysvětluje lepšími tokovými vlastnostmi a lisovatelností.¹¹

Tab č. 1 : Charakteristika různých typů mikrokrystalické celulosy ¹⁴

Charakteristika prášku	Avicel				Prosolv	
	PH-101	PH-102	PH-301	PH-302	SMCC 50	SMCC 90
Vlhkost	4%	4%	4%	4%	4%	4%
Velikost částic [μm]	50	90	50	90	50	90
Sypná hustota [g/cm ³]	0,29	0,30	0,42	0,44	0,33	0,32
Setřásná hustota [g/cm ³]	0,45	0,45	0,59	0,60	0,47	0,42

Prosolv je používán hlavně v přímém lisování a jeho použití je univerzální. Patří mezi vysoce funkční pomocné látky poskytující lepší produkty za nižší cenu, s rychlým vstupem na trh a delším životním cyklem.¹⁵

Bylo zjištěno, že pouze 20 – 30 % přidaného SiO₂ je efektivně využito k zlepšení tabletovacích vlastností SMCC. Větší efekt má silicifikace u SMCC 90 s větší velikostí částic díky většímu dostupnému povrchu pro pokrytí koloidním oxidem křemičitým. Oxid křemičitý trochu usnadňuje přemísťování částic v počáteční fázi densifikace.¹¹ Zvětšení pevnosti tablet je důsledek meziplošných interakcí SiO₂ a MCC.¹⁶

ZÁKLADNÍ VLASTNOSTI SILICIFIKOVANÉ MIKROKRYSALICKÉ CELULOSY¹⁷

<u>Empirický vzorec:</u>	(C ₆ H ₁₀ O ₅) _n n = 220
<u>Molekulová hmotnost:</u>	36000
<u>Acidita/alkalinita:</u>	pH = 5,0 – 7,5 (10 % vodná suspenze)
<u>Sypná hustota:</u>	0,31 g/cm ³
<u>Bod tání:</u>	260 - 270° C
<u>Obsah vlhkosti:</u>	pod 6 %
<u>Rozpustnost:</u>	prakticky nerozpustná ve vodě, zředěných kyselinách a většině organických rozpouštědel, mikrokrystalická celulosa je slabě rozpustná v 5 % roztoku hydroxidu sodného.
<u>Inkompatibility:</u>	silná oxidační činidla

Bezpečnost a toxicita: prach mikrokrytalické celulosy může dráždit oči, fyzikální směs MCC a SiO₂ je považována za netoxickou.

Lisovatelnost Prosolvu je dvakrát až čtyřikrát vyšší, než lisovatelnost stejné formulace obsahující MCC. Například při lisování směsi s 12 % Prosolvu dosáhneme pevnosti výtlisku 230 N, zatímco tableta s obsahem 25 % MCC dosahuje jen pevnosti 130 N. Pevnější tablety vyrobené z Prosolvu je snazší dále obalovat, je snížena velikost a hmotnost jednotlivých tablet, což zvyšuje compliance pacienta. Prosolv má další výhody, snižuje hygroskopicitu aktivní látky (zvýšení stability tablet). Díky snížené velikosti a vyšší lisovatelnosti a lepším tokovým vlastnostem (nižší citlivost na rychlost tabletování) lze dosáhnout vyššího počtu tablet v jedné šarži, což podstatně zlevňuje výrobu.^{18,19}

Prosolv je méně citlivý na obsah mazadel (stearanu hořečnatého). Oxid křemičitý výrazně potlačuje negativní efekt stearanu na vazebné vlastnosti MCC. Je to vysvětlováno interakcí oxidu křemičitého a stearanu hořečnatého ve smyslu kompetitivní inhibice stearanu na místech adheze, která jsou blokována SiO₂.¹¹ Nižší citlivost vůči mazadlům je také způsobena menší plastickou deformací částic během lisování, díky jejich vyšší tvrdosti. Nižší plasticita částic také snižuje riziko víčkování a štípání tablet.¹⁰

2.4. MAZADLA, jejich funkce a dělení^{20,21,22,23}

Mazadla (antiadherencia) jsou látky snižující tření mezi tabletou a stěnou matrice při vysouvání tablety a zabraňující lepení výlisku na stěny matrice a plochy razidel. Většina látek této skupiny má navíc schopnost zlepšovat tokové vlastnosti tabletoviny a ulehčovat plnění matrice, čímž plní i funkci tzv. kluzných látek. Hranice mezi těmito skupinami pomocných látek není ostrá.

Ideálním mazadlem je látka, která v malé koncentraci efektivně snižuje tření bez vedlejších účinků na formulaci tablet. Obvykle se jedná o bílou látku bez zápachu s různou rozpustností ve vodě. Měla by být inertní, neinteragovat s ostatními složkami lékové formy, levná, dostupná a nebyť příčinou variability jednotlivých dávek. Ideální mazadlo však neexistuje. Největší pozornosti v současné době dosahuje stearan hořečnatý, neboť splňuje řadu zmíněných požadavků (viz níže).

MAZADLA PŮSOBÍ DVOJÍM MECHANISMEM:

- **hydrodynamicky** (fluidně), kdy jsou pohybující se plochy odděleny vrstvou mazadla; odpor proti pohybu závisí na viskozitě mazadla;
 - parafin, minerální oleje, (jsou využívány pouze málo, protože i v jemné disperzi vytvářejí na povrchu tablet mastné skvrny),
- **stykově** (mezně), kdy mazací účinek vyplývá z přilnavosti polární části mazadla dlouhým uhlovodíkovým řetězcem ke kovovému povrchu matrice a razidel, na kterém, je jemná vrstvička hydrofilních kovových oxidů; přilnavost těchto mazadel je díky polární části větší než u nepolárních mazadel fluidního typu.

Ke směsi se mazadlo přidává přímo ke granulátu a poté se smísí (méně efektivní metoda), nebo se část granulátu proseje sítím (60 mesh) a následně se smísí s mazadlem, získaná frakce se promísí se zbytkem granulátu.

ROZDĚLENÍ MAZADEL (dle rozpustnosti ve vodě)

- NEROZPUSTNÁ (hydrofobní)
 - **solí mastných kyselin** - stearan hořečnatý, hlinitý, zinečnatý, sodný, palmitan hořečnatý.
 - nejběžněji využívaná mazadla, působící prostřednictvím povrchové adheze. Nejvýhodnější jsou látky vytvářející povrchové filmy o vysokém

bodu tání a vhodných smykových vlastnostech. S prodlužujícím se řetězcem kyseliny roste bod tání, ale snižuje se „schopnost smyku“ vedoucí ke kohezi. Stearan hořečnatý vyhovuje zmíněným požadavkům nejlépe.

- **mastné kyseliny, uhlovodíky a mastné alkoholy** – kyselina stearová, palmitová, stearylalkohol, palmitylalkohol, tekutý parafin.

- mastné kyseliny jsou většinou lepšími mazadly než uhlovodíky a alkoholy, přičemž se jejich účinnost zvyšuje s rostoucí délkou řetězce. Nejvíce užívanou látkou této skupiny je kyselina stearová v koncentraci 0,5 – 2 %, nebývá ale chemicky čistá, většinou obsahuje vysoké procento kyseliny palmitové. V porovnání se stearanem hořečnatým jsou její mazací účinky horší. Není vhodná pro přípravu tablet obsahujících kyselinu acetylsalicylovou, protože s ní reaguje.

- **Estery mastných kyselin** – glycerylmonostearát, glycerylmono a distearát (Tegin 515), glyceryltristearát (Dynasta 118), glyceryltripalmitát (Dynasta 116), glyceryltrimyristát (Dynasta 114), glyceryltribehenát (Compritol 888), glycerylpalmitostearát (Precirol), sorbitan monostearát, stearyl fumarát sodný (Pruv), monostearát sodný (Sucrapen P).

- Tato skupina látek má též horší mazací schopnosti než stearan hořečnatý. K zajištění dostatečného účinku se používají v koncentraci až 5 %. Stearyl fumarát sodný bude blíže popsán v oddíle 2.4.2.

- **ROZPUSTNÁ** (hydrofilní)

- Laurylsíran sodný a hořečnatý, polyethylenglykol, polyoxyethylenglykol, benzoan sodný, leucin, glycin, kyselina adipová, glycerylacetát.

- *Laurylsírany* se používají ve vyšších koncentracích než stearan hořečnatý a mají horší antiadhezivní vlastnosti. Při srovnání laurylsíranu sodného se stearanem hořečnatým, tablety obsahující laurylsíran vykázaly mnohem vyšší stupeň disoluce. Fyzikální směsi laurylsíranů se stearany mohou vést k výhodnému kompromisu z hlediska mazacího účinku, pevnosti a rozpadu tablet. Stejně účinnosti jako stearan hořečnatý v koncentraci 2 % dosáhne laurylsíran sodný až v koncentraci 5 %.²⁴

- *Polyethylenglykoly* (PEG 4000, 6000) se používají do koncentrace 5 % a vykazují též horší mazací schopnosti než stearan hořečnatý, ale v porovnání s polyoxyethylenglykoly lepší. Benzoan sodný, leucin, glycin a kyselina adipová se používají v koncentraci 2 – 10 %, Kombinace sprejově sušeného L-leucinu a polyethylenglykolu 6000 je také vhodná pro šumivé tablety.

Mezi jiné látky mající také funkci mazadel patří např. mastek, polytetrafluorethylen (Teflon), kyselina fumarová, hydrogenovaný olej z bavlníkových semen (Sterotex, Lubritab), hydrogenovaný ricinový olej, lehké minerální oleje, vosky aj.

Mastek snižuje pevnost tablet a disoluci léčiva. Jeho koncentrace bývá z důvodu nejisté fyziologické inertnosti limitována do 3 %. Polytetrafluoroethylen (PTFE) lze použít v koncentraci 1 – 10 %, vyznačuje se nízkým koeficientem tření a jeho mazací schopnosti jsou srovnatelné se stearanem hořečnatým, problémem ale je jeho možná toxicita.

2.4.1. STEARAN HOŘEČNATÝ^{20,25}

Stearan hořečnatý je nejúčinnějším a nejčastěji používaným mazadlem v technologii tablet díky svým výborným antiadhezivním vlastnostem. Je používán jako standard při hodnocení účinnosti jiných mazadel.

<u>Empirický vzorec:</u>	$C_{36}H_{70}MgO_4$
<u>Strukturní vzorec:</u>	$[CH_3(CH_2)_{16}COO]_2Mg$
<u>Molekulová hmotnost:</u>	591,27

CHARAKTERISTICKÉ VLASTNOSTI:

<u>Hustota:</u>	1,03 – 1,08 g/cm ³
<u>Sypná hustota:</u>	0,30 g/cm ³
<u>Bod vzplanutí:</u>	250°C
<u>Bod tání:</u>	88,5°C
<u>Specifický povrch:</u>	2,45 – 16 m ² /g

<u>Sypnost:</u>	kohezivní prášek se špatnou sypností
<u>Rozpustnost:</u>	prakticky nerozpustný v ethanolu, etheru a vodě, lehce rozpustný v horkém benzenu a ethanolu 95 %
<u>Polymorfie:</u>	trihydrát (jehlicovitá forma) a dihydrát (lamelární forma) s lepšími mazacími vlastnostmi
<u>Inkompability:</u>	silné kyseliny, alkálie, soli železa, silně oxidující látky

Stearan hořečnatý je jemný bílý, precipitovaný nebo mletý prášek o poměrně nízké sypné hustotě, slabého charakteristického zápachu. Obsahuje různé podíly palmitanu a olejnanu hořečnatého, je relativně levný a netoxický. Vyrábí se interakcí vodných roztoků chloridu hořečnatého se stearanem sodným, nebo reakcí oxidu, hydroxidu, uhličitanu hořečnatého s kyselinou stearovou při vyšších teplotách.

Používá se v koncentracích 0,25 – 5 %, nejčastěji jen do 2 %. Použitá koncentrace závisí na technologii přípravy (přímé lisování, granulace). Granulát má menší povrch částic – je třeba menší množství mazadla. Přídavek stearanu snižuje pevnost tablet a díky svému hydrofóbnímu charakteru prodlužuje dobu rozpadu výlisku a snižuje stupeň disoluce. Mechanismus mazání zahrnuje povrchové krytí absorpcí po počátečním smísení; během mísení částice stearanu kloužou nebo adherují na pomocné látky a vytvářejí diskontinuální film. Kontinuální obalení pomocné látky mazadlem je možné jen po slisování.²⁶

Velmi důležitým aspektem přídavku stearanu je jeho specifický povrch. Při použití stejných koncentrací mazadla o různé velikosti částic vznikají tablety s odlišnou pevností, dobou rozpadu a disoluce.²⁷ Optimálních výsledků z hlediska mazacích účinků, pevnosti tablet a disoluce dosahoval stearan se specifickým povrchem nad 5 m²/g. Snížení velikosti částic stearanu (zvýšení specifického povrchu) výrazně zlepšuje jeho mazací schopnosti.²⁸

2.4.2. STEARYLFUMARÁT SODNÝ (PRUV) ²⁹

Stearyl fumarát sodný patří do skupiny esterů mastných kyselin, která má obecně nižší antiadhezivní vlastnosti než stearan hořečnatý. Při studiu stearyl fumarátu bylo zjištěno, že méně snižuje pevnost a disoluci tablet než stearan hořečnatý. Stearyl fumarát sodný je doporučován jako alternativní náhrada stearanu hořečnatého.

Empirický vzorec: $C_{22}H_{39}NaO_4$

<u>Strukturní vzorec:</u>	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}\text{OCOCH}=\text{CHCOO}^-\text{Na}^+$
<u>Molekulová hmotnost:</u>	390,5

CHARAKTERISTICKÉ VLASTNOSTI:

<u>Hustota:</u>	1,107 g/cm ³
<u>Sypná hustota:</u>	0,30 – 0,50 g/cm ³
<u>Bod vzplanutí:</u>	250°C
<u>Bod tání:</u>	224 - 245°C
<u>Specifický povrch:</u>	1,2 – 2,0 m ² /g
<u>Sypnost:</u>	kohezivní prášek se špatnou sypností
<u>Rozpustnost:</u>	praktický nerozpustný v acetonu, chloroformu a etanolu, nepatrně rozpustný v methanolu, špatně rozpustný ve studené vodě
<u>Inkompability:</u>	chlorhexidin acetát

Stearyl fumarát sodný je bílý prášek s aglomeráty plochých kruhovitých částic. Vyrábí se reakcí stearylalkoholu s kyselinou maleinovou, následnou isomerizací a tvorbou soli. Používá se jako mazadlo v koncentracích 0,5 % - 2 %.

Je netoxický a nedráždivý, běžně je využíván i v potravinářství. V těle je částečně absorbován a rychle metabolizován na stearylalkohol a fumarovou kyselinu, stearylalkohol dále metabolizuje na kyselinu stearovou. Toxicita nepřevyšuje chlorid sodný.

Skladuje se v dobře větraných prostorech, při práci s ním je doporučena ochrana očí.

2.4.3. VLIV PŘÍTOMNOSTI MAZADEL NA VLASTNOSTI PŘÍMO LISOVANÝCH TABLET ³⁰

Přítomnost mazadel v tabletovině významně ovlivňuje vlastnosti vylisovaných tablet. Zpravidla dochází ke snížení pevnosti výlisků v důsledku ovlivnění interpartikulárních vazeb. Během mísení vytvořený film mazadla na částicích nosiče interferuje s vazbami nosičové látky a vytváří fyzikální bariéru. Vzhledem k hydrofobnímu charakteru většiny mazadel dochází k prodloužení doby rozpadu tablet a k snížení stupně disoluce léčiva. Tento nedostatek lze kompenzovat přidávkem rozvolňovadla, nebo volbou vhodné

koncentrace směsi mazadla a kluzné látky. Ideální je použití těchto látek v nejnižším možném množství, kdy je vliv na rozpad tablet nízký, případně je vhodné použití jemnozrnného granulátu.

Na výsledné vlastnosti tablet působí nejen druh použitého mazadla a jeho koncentrace, ale i doba mísení, typ mísícího zařízení a způsob přidání mazadla. Prodlouženým mísením přechází více mazadla z volné frakce na povrchový film nosiče a více se snižuje pevnost výsledných tablet. Hydrofobní mazadla s rostoucí dobou mísení většinou snižují pevnost tablet, prodloužují dobu rozpadu a snižují stupeň disoluce. Naopak látky hydrofilní mají na rozpad a disoluci malý, nebo skoro žádný vliv a samy o sobě penetraci vody do tablet zlepšují. Obecně se usiluje o udržení koncentrace a doby mísení na absolutním minimu.

Častou chybou při formulaci tablet je přidání rozvolňovačů a mazadla v jednom kroku. Částice rozvolňovačů jsou také obaleny vrstvou mazadla, dochází ke snížení porozity a následně i účinnosti rozvolňovačů. Lepší je přidávat tyto látky postupně, rozvolňovačů první.

Při použití koncentrací nad 0,5 % dochází k výraznému snížení pevnosti výlisků. Bylo zjištěno, že optimální koncentrace se nachází v rozmezí 0,25 - 0,5 %. Z hlediska pevnosti a účinku je vhodnější přidat mazadlo ke granulátu mísením, než ho přímo granulovat.

U plasticky deformovatelných plniv (mikrokrystalická celulóza) značně klesá pevnost tablet vlivem rostoucí koncentrace mazadla a prodloužené doby mísení, zatímco pevnost výlisků ze suchých pojiv, které se lisují mechanismem drcení částic – fragmentací (Emcopress), není téměř ovlivněna ani mazadlem ani dobou mísení, protože při drcení vznikají nové čisté povrchy neobalené filmem mazadla. U plastické deformace se nové povrchy tvoří méně a účinnost mazadel je vyšší.^{31,32}

Pokud je stearan přidán ke směsi obsahující laktosu, vazby mezi částicemi jsou ovlivněny minimálně, naopak u chloridu sodného jsou tyto vazby ovlivněny významně a významně klesá pevnost tablet. Kompletní formace filmu stearanu hořečnatého je dosaženo po šesti minutách mísení. Delší doba mísení již výsledky nijak neovlivní.³³

TVORBU FILMU MAZADLA OVLIVŇUJE:

1) původ a vlastnosti mazadla

Srovnáním mazadel – kyselina stearová, kovová mýdla kyseliny stearové, polytetrafluoroethylen – bylo zjištěno, že stearan hořečnatý, vápenatý a hlinitý mají

na pokles pevnosti tablet větší vliv než stearan sodný či kyselina stearová. Důvodem je větší specifický povrch a menší velikost částic mazadel, která více ovlivňují pevnost.

Polytetrafluoroethylen se na rozdíl od stearanu hořečnatého, který vytváří monomolekulární vrstvu kolem částic nosiče, koncentruje v intersticiálním prostoru částic substrátu, proto je jeho působení na mezičásticové síly (a tím i na pevnost tablet) mnohem nižší.

Granulovaný stearan hořečnatý vyžaduje delší dobu mísení k dosažení stejného optima mazacího účinku, jež vykazuje prášková forma.³⁴

2) *původ a vlastnosti nosiče*

Citlivost nosičové látky vůči mazadlu se vyjadřuje a kvantifikuje pomocí hodnoty **LSR** („lubricant sensitivity ratio“), která se získává z následujícího poměru.³⁵

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

(CSu – pevnost tablet bez mazadla, CSI – pevnost tablet s mazadlem)

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

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

Důležitý faktor odrážející se ve výsledných vlastnostech tablet, je obsah vlhkosti v daném plnivu. Například u Avicelu PH – 102 dochází při snižování obsahu vlhkosti k pomalejšímu snížení pevnosti, doby rozpadu a disoluce.³⁶

3) *přítomnost dalších pomocných látek*

Další složka ve směsi může ovlivnit vznik filmu mazadla během mísení. Např. přídavek koloidního oxidu křemičitého (Aerosil 200) zvyšuje pevnost tablet obsahujících stearan, ale neovlivňuje prodlouženou dobu rozpadu. Obdobné účinky vykazuje také mastek.

4) doba a intenzita mísení

Obecně je známo, že s rostoucí dobou mísení pevnost tablet klesá – v časných fázích mísení prudce, později je pokles pozvolnější. Tento efekt poklesu pevnosti tablet souvisí se snížením koeficientu tření μ , a tedy se zvýšením mazacího účinku mazadla. Delší doba mísení také prodlužuje dobu rozpadu a disoluci. S růstem intenzity mísení (vyšší rychlost otáček mísícího zařízení) dochází k prohlubování všech výše uvedených parametrů.^{26,37}

5) typ, velikost a obsah mísícího zařízení

Použitím většího objemu mísícího zařízení a snížením velikosti dávky selepší promísení složek směsi a více poklesne pevnost tablet. Pro stejnou náplň byla zjištěna lineární závislost mezi limitní pevností výlisků a logaritmem objemu mísiče.³⁸

2.5. Pevnost tablet³⁹

Pevnost tablet je důležitým aspektem kontroly kvality tablet. V praxi mají tyto zkoušky velký význam. Vypovídají o chování tablet při obdukcii, při plnění do obalů, transportu a skladování. Vztah mezi pevností tablet a jejím vlivem na rozpad tablet je patrný a viditelný při ovlivnění disoluce léčiva. Zvláště důležité může být pozorné sledování pevnosti tablet u léčivých produktů, které mají skutečné nebo potenciální problémy s biologickou dostupností nebo jsou citlivé ke změnám profilů disoluce – uvolnění jako funkce lisovací síly.

Pevnost tablet je definována jako síla potřebná k rozlomení tablety tlakovým testem, kdy je tableta umístěna mezi dvě proti sobě působící čelisti a v okamžiku, kdy se zlomí se zaznamená destrukční síla. Fell a Newton⁴⁰ popsali využití dvourozměrného tlakového testu k určení pevnosti v tahu u laktosových tablet. Určení správné pevnosti v tahu závisí především na správném stavu zátěžového zařízení a na vzorku známého tvaru a rozměru.

Hodnota pevnost tablet v tahu se vypočítává dle následujícího vztahu:

$$\sigma = 2F/\pi.d.h$$

(σ – pevnost tablet v tahu [MPa], F – destrukční síla [N], průměr tablety [mm], výška tablety [mm])

K testování pevnosti tablet e používají přístroje od různých firem: *StrongCobb tester*, *Pfizer tester*, *Erweka tester*, *Heberlein tester*, *Schleuniger tester*.

Český lékopis 2005 uvádí zkoušku pevnosti jako kontrolní zkoušku ve výrobě tablet. Zkouška se provádí s deseti tabletami, které musí být vždy identicky orientovány vzhledem k působící síle. Výsledek zkoušky se vyjadřuje v průměrné, minimální a maximální hodnotě naměřené síly vždy v jednotkách Newton.⁴¹

Tablety po slisování relaxují, zvyšuje se tedy jejich výška, proto se pevnost zpravidla hodnotí 24 hodin po vylisování. Pevnost tablet není absolutním indikátorem jejich tvrdosti, protože některé formulace při slisování do velmi tvrdých tablet mají tendenci „víčkovat“ při oděru a ztrácet svůj tvar. Podobně může být požadována přiměřená rovnováha mezi minimální akceptovatelnou pevností tablet k produkci adekvátních hodnot oděru a maximální akceptovatelné pevnosti k dosažení adekvátní disoluce tablet. Vliv změn lisovací síly na pevnost tablet a disoluci léčiva by měl být zjištěn pro všechny

potenciálně nové formulace, protože pak může být rozhodujícím faktorem při výběru vhodných pomocných látek.

Pevnost je také významným ukazatelem lisovatelnosti suchých pojiv. Nejlepší je samozřejmě získání optimálně pevných tablet nejnižší možnou lisovací silou.

Mechanickou pevnost přímo lisovaných tablet ovlivňuje velikost a morfologie částic suchého pojiva, obsah vlhkosti a rychlost lisování.

Porovnání vlivu variability velikosti částic suchých pojiv sprayově sušené laktosy, škrobu Sta-Rx 1500 a Avicelu PH-101 na pevnost tablet bylo zjištěno, že u sprayově sušené laktosy a škrobu pevnost roste se snižováním velikosti částic, zatímco pevnost výlisků z Avicelu PH-101 není velikostí částic ovlivněna.⁴²

Alderborn⁴³ studoval vliv změn tvaru a struktury částic získaných mletím na pevnost tablet v tahu. Výsledky prokázaly velký vliv změn tvaru částic na lisovatelnost chloridu sodného a látek deformujících se plasticky během lisování. Sacharosa a citrát sodný, které se tabletují drcením částic nevykazovaly závislost na tvaru původních částic.

Stejný autor hodnotil i vliv velikosti částic na mechanickou pevnost tablet. Výsledky prokázaly, že tato závislost významně souvisí s vlastnostmi látky. Hodnotil tři skupiny látek, jednak materiály deformující se plasticky a vykazující nízký stupeň fragmentace během lisování (chlorid sodný, škrob Sta-Rx 1500), dále látky s větším stupněm drcení během lisování (sacharosa, laktosa, citrát sodný, kyselina acetylsalicylová), třetí skupinu tvořila látka skládající se z agregátů primárních částic, které se při lisování drtí (Emcompress). Kyselina acetylsalicylová, citrát sodný a laktosa vykazovaly pokles pevnosti s rostoucí velikostí částic. U látek lisujících se mechanismem drcení se prokázala nezávislost pevnosti na variabilitě velikosti částic.⁴⁴

Výslednou pevnost tablet ovlivňuje také kompresní a dekompresní rychlost. Tato skutečnost závisí na lisovaném materiálu. Např. snížením dekompresní rychlosti z 300 na 10 mm/s se pevnost výlisků z mikrokrystalické celulosy významně zvyšuje. Snížení dekompresní rychlosti má malý vliv na přímé lisování ibuprofenu, významnější je snížení lisovací rychlosti. Přímé lisování acetaminofebu není ovlivněno sníženou rychlostí odlehčení, ale pevnější výlisky se získají snížením rychlosti zatížení.⁴⁵

2.6. Rozpad tablet

TEORIE ROZPADU ⁴⁶

Farmaceutická věda chápe rozpad jako děj, kdy dochází k „roztříštění“ pevné lékové formy, jestliže je vystavena přítomnosti vodného prostředí. Představuje první krok v procesu biodostupnosti léčivé látky, jež má být z tablety uvolněna. Rozpad tablet je tedy naprosto nezbytným a důležitým jevem v případě, kdy je nutné rychle získat léčivou látku z tablet.

K rozpadu tablety dochází, jestliže jsou vazby, které vznikají během lisování mezi částicemi tablet, překonány a dále za přispění faktoru přítomného v gastrointestinálním traktu, tj. vodě. Lisovací síla přibližuje sousedící povrchy částic do takové blízkosti, kdy příslušné povrchové vlastnosti mohou zajistit koherenci mezi částicemi. Větší či menší hladina energie vznikající při lisování pak může zapříčinit některé fyzikální vazby.

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ DOBU ROZPADU A TECHNOLOGICKÁ PRAVIDLA PRO RYCHLÝ ROZPAD

- *Faktory ovlivňující dobu rozpadu jsou:*
 - vlastnosti rozpouštědla (hydrofilita), teplota
 - množství hydrofobních látek (především mazadel)
 - přítomnost, množství a vlastnosti rozvolňovadel
 - lisovací síla

Pro rychlý rozpad je nezbytný rychlý pohyb vody. Pro tento rychlý pohyb vody musí platit následující **čtyři pravidla**:

- ustanovení kontinuální, hydrofilní, nerozpustné sítě v celé struktuře tablety,
- neměnnost viskozity v kapalině uvnitř tablety,
- hydrofobnost zavedená do tablety některými pomocnými látkami (mazadly) musí být co možná nejmenší,
- pokud možno ustanovení hydrofilní porozity v tabletě.

První pravidlo: ustavení kontinuální hydrofilní sítě

- **Kritické množství rozvolňovadla**

Existuje kritická koncentrace rozvolňovadla při zvyšování množství rozvolňovadla během formulace tablet. Pod touto koncentrací je doba rozpadu velmi nízká. Při této kritické koncentraci doba rozpadu klesá, často dramaticky. Nad touto koncentrací může doba rozpadu klesat pomaleji nebo setrvat na její nejnižší hodnotě. Někdy, zejména u škrobů, může doba rozpadu opět vzrůstat, když se množství rozvolňovadla dostane nad tuto kritickou koncentraci.

V důsledku toho lze předpokládat, že kritické množství rozvolňovadla odpovídající vytvoření kontinuální hydrofilní struktury umožňuje rychlou progresi vody do celé tablety. Hess⁴⁷ přisuzuje tento rychlý pohyb vody hydrofilní porozitě škrobových řetězců.

- **Způsob zavedení rozvolňovadla**

Extragranulární formulace se rozpadají mnohem rychleji než intragranulární, ale intragranulární dávají mnohem jemnější disperzi částic. Kombinace extra- a intragranulárních rozvolňovadel poskytuje nejlepší kompromis.⁴⁸

V závislosti na tom, jsou-li rozpadem tablet vznikající částice malé nebo větší, může být rozpouštění léčiva a následný terapeutický efekt více či méně rychlý: léčivo, které musí účinkovat v tlustém střevě, např. střevní antiseptikum, se nesmí rozpustit ve vyšší části gastrointestinálního traktu. Bylo by příliš zředěno trávicími šťávami, aby mohlo být v tlustém střevě dostatečně účinné. Je vyžadován „makrogranulární rozpad“. Na druhou stranu, pro analgetický účinek u bolestí zubů je nezbytné rychlé uvolnění léčiva. „Mikrogranulární rozpad“ zajistí rychlé rozpuštění.

- **Účinek surfaktantu**

Někteří autoři zkoušeli zlepšit penetraci vody do tablet použitím surfaktantu. Výsledky jsou různé. Zdá se, že při nízké koncentraci přispívají ke kratší době rozpadu, pokud tablety obsahují hydrofobní substance. Každá formulace musí být studována specificky.

Druhé pravidlo: viskozita uvnitř tablety musí být nízká

Čím je penetrující kapalina viskóznější, tím pomaleji je její penetrace. Penetruje-li voda, musí být vnitřní viskozita vzniklá uvnitř tablety zahrnuta do výpočtů. Každá rozpustná substance vytváří více či méně určitou viskozitu v roztoku. Je-li do tablety zavedeno velké množství viskózního polymeru rozpustného ve vodě, vznikají tablety s pomalým uvolňováním (SR tbl). To je proces tvorby gelové hydrofilní matrix.

Je nutné nalézt adekvátní kompromis mezi dostatečným vazebným účinkem a rozpadem tablet a disolucí léčiva, které musí být dostatečně rychlé. Musí být poukázáno na to, že správné množství viskózního polymeru v roztoku může přinést hydrofobním částicím léčiva určitou hydrofilitu povrchu jejich částic. Tento proces je někdy využíván ke zlepšení disolučního poměru hydrofobních léčiv. Musí pak být poukázáno na to, že některá rozvolňovadla mohou oddálit rozpad, buď proto, že obsahují určitou část rozpustné substance (např. některé deriváty celulosy), nebo proto, že jsou použita v příliš velkém množství (např. karboxymethylškroby). Konečně příliš vysoká lisovací síla může poškodit některá škrobová zrna, např. bramborový škrob nebo karboxymethylškroby. Následující částečné gelovatění pak může více či méně zabránit pohybu vody v tabletě.

Třetí pravidlo: snížení hydrofobnosti lisovací směsi

Hydrofobní mazadla, zejména nejčastěji používaný stearan hořečnatý, zvyšují dobu rozpadu s koncentrací a dobou mísení. Chování mazadel s ohledem na dobu rozpadu tablet lze charakterizovat následovně:

- nejúčinnější mazadla, pokud jde o technologické problémy, jsou hydrofobní substance odvozené od mastných kyselin,
- při mísení mohou částice mazadla, které jsou obecně menší než ostatní částice směsi, adherovat na povrch těchto částic, tvořit hydrofobní potah, zabraňovat smáčení a v důsledku toho zhoršovat pohyb vody a rozpad tablet. Musí být zmíněny dva speciální případy: mazadla, která mají relativně nízký bod tání – tato mohou více či méně potahovat některé částice tenkým hydrofobním filmem; druhé speciální mazadlo je stearan hořečnatý – během namáhání při mísení se mohou částice stearanu rozpadat a velké množství menších částic vytvořených z primárních částic může potahovat mnohem účinněji částice složek

tablety za silnějšího bránění penetraci vody. Jak ukázal Bolhuis,⁴⁹ doba mísení se stearanem hořčnatým nesmí být příliš dlouhá a musí být pečlivě standardizována pro získání uspokojivé reprodukovatelnosti rozpadu a následující disoluce léčiva. Musí být nalezen vhodný kompromis mezi technologickými a biofarmaceutickými vlastnostmi výběrem optimální koncentrace použitého mazadla.

Čtvrté pravidlo: ustanovit vhodnou hydrofilní porozitu

Porozita přispívá k penetraci vody, jsou-li stěny pórů smáčivé, tj. sestávají-li se z hydrofilních částic. Zdá se, že optimální průměr pórů, vhodný pro transport vody, může existovat, ale neměl by být příliš velký z důvodu zamezení účinku bobtnání nebo delší penetraci.

HODNOCENÍ DOBY ROZPADU⁵⁰

Doba rozpadu se hodnotí metodou dle Českého lékopisu 2005. Hodnotí se vždy šest tablet. Tablety jsou vhozeny do košíčku, který se pohybuje ve vodě zahřáté na 37°C, zároveň se zapnou stopky. Doby rozpadu se odečítá v okamžiku kdy na síťce košíčku není žádná součást tablety.

3. CÍL PRÁCE

Cílem této práce bylo zhodnotit pevnost a dobu rozpadu výlisků ze silicifikované mikrokrytalické celulosy Prosolvu SMCC 50 a výsledky porovnat se stejným hodnocením Prosolvu SMCC 90, které bylo součástí diplomové práce. Sledovanými vlivovými faktory na výše uvedené vlastnosti byly: lisovací síla, typ mazadla a typ léčivé látky.

4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

4.1. Použité suroviny

PROSOLV SMCC[®] 50 (JRS Pharma LP, Patterson New York, USA)

číslo šarže: P5S2016

silicifikovaná mikrokrystalická celulóza – mikrokrystalická celulóza s 2 % koloidního oxidu křemičitého

velikost částic: 10 % < 20 μm

50 % < 63 μm

90 % < 138 μm

obsah vody: 3,8 %

sypná hustota: 0,30 g/ml

setřesná hustota: 0,46 g/ml

KYSELINA ASKORBOVÁ (Northeast General Pharmaceutical Factory, Čína)

číslo šarže: 03102416

vyhovuje požadavkům Doplnku 2000 ČL 1997

KYSELINA ACETYLSALICYLOVÁ (Merck KgaA, Darmstadt, SRN)

číslo šarže: K29334685

vyhovuje požadavkům Doplnku 2000 ČL 1997

STEARAN HOŘEČNATÝ (Acros organics, New Jersey, USA)

číslo šarže: A 011241701

specifický povrch: 1,6083 m²/g

PRUV[®] (JRS Pharma LP, Patterson New York, USA)

číslo šarže: 31000303

stearylfumarát sodný

specifický povrch: 1,2133 m²/g

4.2. Použité přístroje a zařízení

Analytické váhy Sartorius 1601 MP8

Výrobce: Sartorius GmbH, Göttingen, NSR

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

Digitální váhy EK – 120 G

Výrobce: Helago, s.r.o., ČR

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

Mísící krychle KB 15S

Výrobce: Fy Erweka, SRN

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

Materiálový testovací stroj T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell

Výrobce: Zwick GmbH & Co, SRN

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

Schleunigerův přístroj pro měření pevnosti a rozměrů tablet Tablet Tester M8

Výrobce: K. Schleuniger and Co, Solothurn, Švýcarsko

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

Přístroj na stanovení doby rozpadu tablet

Výrobce: Farmaceutická fakulta UK Bratislava

Zařízení na stanovení doby rozpadu tablet dle požadavků lékopisu ČL 2002

4.3. Postup práce

Experimentální práce byla rozdělena do několika dílčích kroků. Nejprve se připravily tabletoviny, poté se vylisovaly tablety, které byly nakonec testovány.

4.3.1. PŘÍPRAVA TABLETOVIN

Celkem bylo připraveno 9 tabletovin. První navážením čistého suchého pojiva, tj Prosolvu SMCC 50. Dále byly připraveny směsi Prosolvu s mazadly o koncentraci 0,5 % stearanu hořečnatého nebo 0,5 % Pruvu. Prosolv byl mísen s mazadly 5 minut v mísící krychli KB 15S z nerez oceli rychlostí 17 ot./min.

Poté byly připraveny směsi Prosolvu s léčivými látkami – kyselinou acetylsalicylovou a kyselinou askorbovou v koncentraci 50 %, mísené v mísící krychli 7 minut při otáčkách 17 ot./min. Nakonec byly připraveny směsi obsahující 50 % léčivé látky a 0,5 % stearanu hořečnatého, nebo 0,5 % Pruvu. Nejdříve se mísil v krychli Prosolv s léčivou látkou po dobu 7 minut, pak bylo přidáno mazadlo a mísení pokračovalo dalších 5 minut při 17 ot./min.

Všechny směsi byly připraveny v množství 30 g.

4.3.2. PŘÍPRAVA TABLET

Z jednotlivých tabletovin byly připraveny lisováním na přístroji pro zkoušení pevnosti materiálu v tlaku a tahu tablety válcovitého tvaru bez faset, o průměru 13 mm. Rychlost posunu horního lisovacího trnu byla 30 mm/min.

Postup lisování:

Do matrice byl zasunut dolní lisovací trn, který byl fixován zajišťovací částí. Následně byla do matrice kvantitativně přenesena tabletovina, mírně sklepana a volně zasunut horní lisovací trn. Takto naplněná matrice byla vložena mezi čelisti materiálového testovacího stroje. Následně bylo spuštěno lisování, po dosažení nastavené lisovací síly se lisování zastavilo, zapnul se zpětný chod, čelisti se od sebe oddálily a lisovací přípravek byl vyjmut. Po vyjmutí zajišťovací části byla tlakem na horní lisovací trn tableta vysunuta z matrice.

Hmotnost jednotlivých tablet byla $0,5000 \text{ g} \pm 0,0010 \text{ g}$ a průměr výlisků byl $13,00 \text{ mm}$. Pro tabletoviny bez léčivých látek byly použity tři různé lisovací síly : 3; 3,5 a 4 kN, pro směsi s obsahem aktivních látek byla použita pouze jedna lisovací síla 4 kN. Z tabletovin bylo pro každou lisovací sílu vyrobeno 16 tablet.

4.3.3. MĚŘENÍ DESTRUKČNÍ SÍLY + výpočet pevnosti tablet v tahu a hodnot LSR

Destrukční síla byla měřena nejdříve 24 hodin po vylisování. Testování bylo provedeno u deseti tablet. Měření bylo prováděno na Schleunigerově přístroji. Nejprve byla změřena výška tablety, následně její průměr a na závěr destrukční síla. Tableta byla umístěna mezi čelisti přístroje, po změření rozměrů byla rozdrcena. V okamžiku rozlomení tablety se přístroj automaticky zastavil a byla odečtena příslušná hodnota destrukční síly v Newtonech (N).

Zjištěné hodnoty byly dosazeny do vzorce pro výpočet pevnosti tablet v tahu⁴¹ (1):

$$P = 2F / \pi dh \quad (1)$$

(**P** – pevnost tablet v tahu [MPa], **F** – destrukční síla [N], **d** – průměr tablety [mm], **h** – výška tablety [mm])

Jedním z cílů této práce bylo porovnat a kvantifikovat vliv stearanu hořečnatého / Pruvu na pevnost tablet vyrobených z Prosolvu. Hodnota, která umožňuje kvantifikovat citlivost nosičové látky na přídavek mazadel, je hodnota LSR („lubricant sensitivity ratio“) a byla vypočítána z průměrných hodnot pevnosti tablet (2):

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

(**CSu** – pevnost tablet bez přídavku mazadla, **CSI** – pevnost tablet s mazadlem)

Čím více se tato hodnota blíží hodnotě 1, tím více je suché pojivo citlivé na přídavek mazadla z hlediska snížení pojivové kapacity.³⁴

POSTUP HODNOCENÍ

Pro jednotlivé směsi byly vyneseny závislosti průměrných pevností tablet v tahu na lisovací síle. Byl hodnocen vliv lisovací síly, přídavků mazadel (Pruv, stearan hořečnatý)

a modelových aktivních látek (kyselina askorbová, kyselina acetylsalicylová). Celkové hodnocení bylo provedeno na základě porovnání hodnot LSR. Hodnoty byly následně porovnány s výsledky z předešlé diplomové práce pro Prosolv SMCC 90.

4.3.4. MĚŘENÍ DOBY ROZPADU TABLET

Doba rozpadu tablet byla měřena nejdříve za 24 hodin po vylisování vždy u šesti tablet. Měření bylo prováděno na přístroji pro stanovení doby rozpadu tablet dle metody Českého lékopisu 2002. Hodnocení probíhalo v prostředí čištěné vody vytemperované na $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Po zahřátí kapaliny na potřebnou teplotu se vložily tablety do trubiček košíčku a zapnul se pohyb košíčku. Zároveň byly zapnuty stopky. Tableta byla považována za rozpadlou v okamžiku, kdy na síťce košíčku nezůstal žádný zbytek.

POSTUP HODNOCENÍ

Byla hodnocena doba rozpadu tablet čistého Prosolvu v závislosti na lisovací síle, přísadce mazadel (stearan hořečnatý, Pruv) a modelových aktivních látek (kyselina acetylsalicylová, kyselina askorbová). Pro jednotlivé směsi byly vyneseny závislosti průměrných hodnot doby rozpadu na lisovací síle. Výsledky byly porovnány s hodnotami pro Prosolv SMCC 90, převzatými z diplomové práce.

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

5. TABULKY A GRAFY

VYSVĚTLIVKY K TABULKÁM A GRAFŮM

d	průměr tablety
h	výška tablety
F	destrukční síla
P	pevnost tablety v tahu
x	průměrná hodnota
IS	interval spolehlivosti
s	směrodatná odchylka
LSR	hodnota „lubricant sensitivity ratio“
s´	směrodatná odchylka souboru hodnot pro LSR
st.	stearan hořčnatý
t	doba rozpadu tablet
P.	Pruv
k.acetylsal.	kyselina acetylsalicylová
k.askor.	kyselina askorbová

V grafech jsou porovnávány hodnoty Prosolvu SMCC 50 s hodnotami Prosolvu SMCC 90, převzatými z diplomové práce: „Studium vlastností výlisků ze silicifikovaných mikrokrytalických celulos“⁵¹

Tab. č. 1

Pevnost tablet v tahu – PROSOLV SMCC 50

Lisovací síla 3kN

d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
13,00	4,28	121	1,3845
13,00	4,31	118	1,3407
13,00	4,40	110	1,2243
13,00	4,29	109	1,2442
13,00	4,28	117	1,3387
13,00	4,30	116	1,3211
13,00	4,39	120	1,3386
13,00	4,24	115	1,3282
13,00	4,25	116	1,3366
13,00	4,24	116	1,3398

Tab. č. 2

Pevnost tablet v tahu – PROSOLV SMCC 50

Lisovací síla 3,5kN

d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
13,00	4,05	144	1,7412
13,00	4,00	143	1,7507
13,00	4,05	148	1,7895
13,00	4,02	145	1,7664
13,00	4,10	140	1,6722
13,00	4,15	138	1,6284
13,00	4,02	137	1,6689
13,00	4,00	137	1,6772
13,00	4,04	140	1,6970
13,00	4,04	139	1,6849

Tab. č. 3

Pevnost tablet v tahu – PROSOLV SMCC 50

Lisovací síla 4kN

d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
13,00	4,02	148	1,8029
13,00	4,08	147	1,7644
13,00	4,02	150	1,8273
13,00	4,08	149	1,7884
13,00	4,10	145	1,7319
13,00	4,01	149	1,8196
13,00	4,08	148	1,7764
13,00	4,01	148	1,8074
13,00	4,01	150	1,8318
13,00	4,01	148	1,8074

Tab. č. 4

Pevnost tablet v tahu – PROSOLV SMCC 50

0,5 % stearan hořčnatý

Lisovací síla 3kN

d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
13,00	4,14	108	1,2775
13,00	4,16	110	1,2949
13,00	4,14	112	1,3248
13,00	4,16	108	1,2714
13,00	4,17	104	1,2213
13,00	4,14	108	1,2775
13,00	4,15	104	1,2272
13,00	4,16	108	1,2714
13,00	4,10	103	1,2302
13,00	4,17	108	1,2683

Tab. č. 5

Pevnost tablet v tahu – PROSOLV SMCC 50

0,5% stearan hořčnatý

Lisovací síla 3,5kN

d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
13,00	4,03	131	1,5919
13,00	3,98	133	1,6365
13,00	4,03	133	1,6162
13,00	3,99	134	1,6446
13,00	4,05	133	1,6082
13,00	3,99	134	1,6446
13,00	3,99	132	1,6201
13,00	3,99	133	1,6324
13,00	3,95	130	1,6117
13,00	3,90	128	1,6072

Tab. č. 6

Pevnost tablet v tahu – PROSOLV SMCC 50

0,5% stearan hořčnatý

Lisovací síla 4kN

d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
13,00	3,87	160	2,0246
13,00	3,85	155	1,9715
13,00	3,85	155	1,9715
13,00	3,85	153	1,9461
13,00	3,84	156	1,9894
13,00	3,84	152	1,9384
13,00	3,85	163	2,0733
13,00	3,82	160	2,0511
13,00	3,81	156	2,0051
13,00	3,81	158	2,0308

Tab. č. 7

Pevnost tablet v tahu – PROSOLV SMCC 50**0,5% Pruv**

Lisovací síla 3kN

d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
13,00	4,24	104	1,2012
13,00	4,26	105	1,2070
13,00	4,19	107	1,2506
13,00	4,20	112	1,3059
13,00	4,21	103	1,1981
13,00	4,22	113	1,3113
13,00	4,23	106	1,2272
13,00	4,22	108	1,2533
13,00	4,24	104	1,2012
13,00	4,26	100	1,1495

Tab. č. 8

Pevnost tablet v tahu – PROSOLV SMCC 50**0,5% Pruv**

Lisovací síla 3,5kN

d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
13,00	4,11	127	1,5132
13,00	4,03	131	1,5919
13,00	4,00	139	1,7017
13,00	4,00	136	1,6650
13,00	4,02	134	1,6324
13,00	3,99	139	1,7060
13,00	4,00	135	1,6258
13,00	4,10	122	1,4572
13,00	4,05	123	1,4873
13,00	4,01	127	1,5509

Tab. č. 9

Pevnost tablet v tahu – PROSOLV SMCC 50

0,5% Pruv

Lisovací síla 4kN

d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
13,00	3,83	148	1,8923
13,00	3,84	159	2,0277
13,00	3,86	144	1,8277
13,00	3,88	151	1,9058
13,00	3,88	157	1,9815
13,00	3,82	157	2,0127
13,00	3,90	150	1,8835
13,00	3,87	156	1,9740
13,00	3,89	157	1,9765
13,00	3,87	153	1,9361

Tab. č. 10

Pevnost tablet v tahu – PROSOLV SMCC 50

50% kyselina acetylsalicylová

Lisovací síla 4kN

d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
13,00	3,41	48	0,6893
13,00	3,51	59	0,8232
13,00	3,52	67	0,9321
13,00	3,47	54	0,7621
13,00	3,52	59	0,8208
13,00	3,52	61	0,8486
13,00	3,43	52	0,7424
13,00	3,51	59	0,8232
13,00	3,52	63	0,8765
13,00	3,48	55	0,7740

Tab. č. 11

Pevnost tablet v tahu – PROSOLV SMCC 50

50% kyselina acetylsalicylová + 0,5% stearan hořečnatý

Lisovací síla 4kN

d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
13,00	3,45	48	0,6813
13,00	3,51	45	0,6278
13,00	3,48	45	0,6332
13,00	3,48	52	0,7317
13,00	3,48	42	0,5910
13,00	3,47	43	0,6068
13,00	3,49	49	0,6876
13,00	3,45	48	0,6813
13,00	3,42	39	0,5584
13,00	3,48	43	0,6051

Tab. č. 12

Pevnost tablet v tahu – PROSOLV SMCC 50

50% kyselina acetylsalicylová + 0,5% Pruv

Lisovací síla 4kN

d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
13,00	3,57	56	0,7682
13,00	3,45	49	0,6955
13,00	3,50	38	0,5317
13,00	3,48	59	0,8303
13,00	3,45	58	0,8233
13,00	3,50	55	0,7695
13,00	3,50	40	0,5597
13,00	3,41	47	0,6750
13,00	3,44	59	0,8399
13,00	3,47	46	0,6492

Tab. č. 13

Pevnost tablet v tahu – PROSOLV SMCC 50

50% kyselina askorbová

Lisovací síla 4kN

d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
13,00	3,41	53	0,7611
13,00	3,33	47	0,6912
13,00	3,37	53	0,7702
13,00	3,41	49	0,7037
13,00	3,34	46	0,6744
13,00	3,38	51	0,7389
13,00	3,48	35	0,4925
13,00	3,39	45	0,6501
13,00	3,38	45	0,6520
13,00	3,26	42	0,6309

Tab. č. 14

Pevnost tablet v tahu – PROSOLV SMCC 50

50% kyselina askorbová + 0,5% stearan hořčnatý

Lisovací síla 4kN

d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
13,00	3,36	49	0,7142
13,00	3,43	48	0,6853
13,00	3,31	44	0,6510
13,00	3,39	55	0,7945
13,00	3,28	39	0,5823
13,00	3,38	46	0,6665
13,00	3,32	46	0,6785
13,00	3,35	43	0,6286
13,00	3,33	42	0,6176
13,00	3,47	31	0,4375

Tab. č. 15

Pevnost tablet v tahu – PROSOLV SMCC 50**50% kyselina askorbová + 0,5% Pruv**

Lisovací síla 4kN

d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]
13,00	3,35	37	0,5409
13,00	3,32	36	0,5310
13,00	3,31	43	0,6362
13,00	3,37	45	0,6539
13,00	3,36	43	0,6267
13,00	3,32	39	0,5753
13,00	3,32	37	0,5458
13,00	3,31	41	0,6066
13,00	3,31	39	0,5770
13,00	3,35	48	0,7017

Tab. č. 16

Základní statistické údaje pro pevnost tablet v tahu**PROSOLVY s různým obsahem mazadel**

Směs	Lisovací síla [kN]	x [MPa]	s	IS	LSR	s'
Prosolv SMCC 50	3	1,320	0,048	0,035		
	3,5	1,708	0,051	0,037		
	4	1,796	0,031	0,022		
Prosolv SMCC 50 + 0,5% st.	3	1,266	0,032	0,023	0,041	0,015
	3,5	1,621	0,018	0,013	0,051	0,011
	4	2,000	0,045	0,064	-0,114	0,008
Prosolv SMCC 50 + 0,5 % Pruv	3	1,231	0,051	0,072	0,067	0,019
	3,5	1,596	0,090	0,128	0,066	0,022
	4	1,942	0,064	0,091	-0,081	0,011

Tab. č. 17

Základní statistické údaje pro pevnost tablet v tahu**PROSOLV s 50 % kyseliny acetylsalicylové**

Lisovací síla 4 kN

Směs	x [MPa]	s	IS	LSR	s'
Prosolv SMCC 50	0,809	0,070	0,100		
Prosolv SMCC 50 + 0,5 % stearan	0,640	0,053	0,076	0,209	0,048
Prosolv SMCC 50 + 0,5 % Pruv	0,714	0,111	0,159	0,117	0,064

Tab. č. 18

Základní statistické údaje pro pevnost tablet v tahu**PROSOLV s 50 % kyseliny askorbové**

Lisovací síla 4 kN

Směs	x [MPa]	s	IS	LSR	s'
Prosolv SMCC 50	0,677	0,080	0,115		
Prosolv SMCC 50 + 0,5 % stearan	0,646	0,093	0,134	0,046	0,062
Prosolv SMCC 50 + 0,5 % Pruv	0,600	0,055	0,079	0,114	0,053

Tab. č. 19

Doba rozpadu tablet + základní statistické údaje**PROSOLV SMCC 50**

	lisovací síla [kN]		
	3	3,5	4
t [min]	0,63	1,13	1,87
	0,82	2,10	2,88
	0,85	1,03	1,65
	1,17	1,55	3,02
	0,62	1,00	2,65
	0,93	1,72	4,33
x	0,837	1,422	2,733
s	0,205	0,443	0,957
IS	0,430	0,930	2,009

Tab. č. 20

Doba rozpadu tablet + základní statistické údaje**PROSOLV SMCC 50 + 0,5% stearan hořčnatý**

	lisovací síla [kN]		
	3	3,5	4
t [min]	3,50	3,30	6,67
	3,68	3,85	6,88
	3,32	9,55	7,87
	4,88	3,38	5,23
	3,08	3,96	6,68
	3,12	6,15	7,80
x	3,597	5,031	6,855
s	0,668	2,445	0,962
IS	1,403	5,136	2,020

Tab. č. 21

Doba rozpadu tablet + základní statistické údaje**PROSOLV SMCC 50 + 0,5% Pruv**

	lisovací síla [kN]		
	3	3,5	4
t [min]	1,50	1,98	2,63
	1,55	2,58	2,70
	2,22	4,20	3,60
	2,10	2,02	2,67
	3,67	2,77	3,95
	2,02	2,08	4,02
x	2,177	2,605	3,262
s	0,789	0,846	0,608
IS	1,656	1,776	1,401

Tab. č. 22

Doba rozpadu tablet + základní statistické údaje**PROSOLV SMCC 50 + 50% kyselina acetylsalicylová**

	Směs		
	bez mazadel	0,5% st.	0,5% Pruv
t [min]	2,62	2,33	1,58
	4,33	3,02	1,72
	1,63	4,32	3,97
	1,87	1,47	1,53
	4,08	2,10	1,67
	5,92	6,73	5,03
x	3,408	3,328	2,583
s	1,659	1,929	1,523
IS	3,482	4,049	3,198

Tab. č. 23

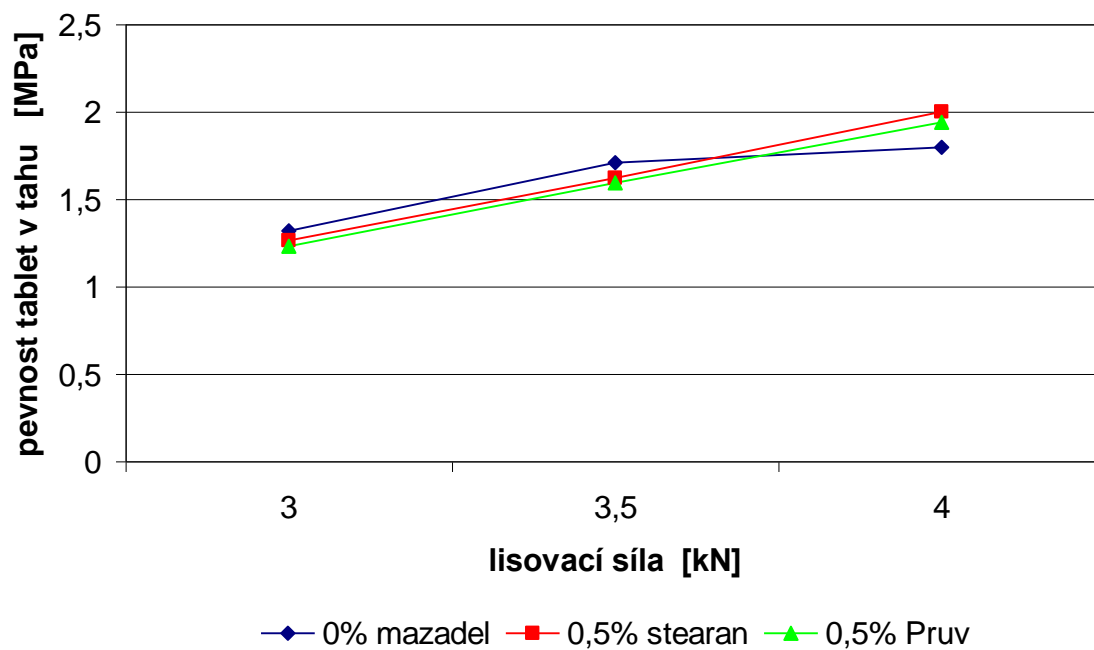
Doba rozpadu tablet + základní statistické údaje**PROSOLV SMCC 50 + 50% kyselina askorbová**

	Směs		
	bez mazadel	0,5% st.	0,5% Pruv
t [min]	0,43	0,92	0,56
	0,98	1,68	1,10
	1,07	4,02	1,42
	0,35	0,48	1,43
	0,53	1,30	1,47
	0,68	1,35	1,53
x	0,673	1,625	1,252
s	0,295	1,243	0,371
IS	0,620	2,609	0,778

Graf č.1

Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle

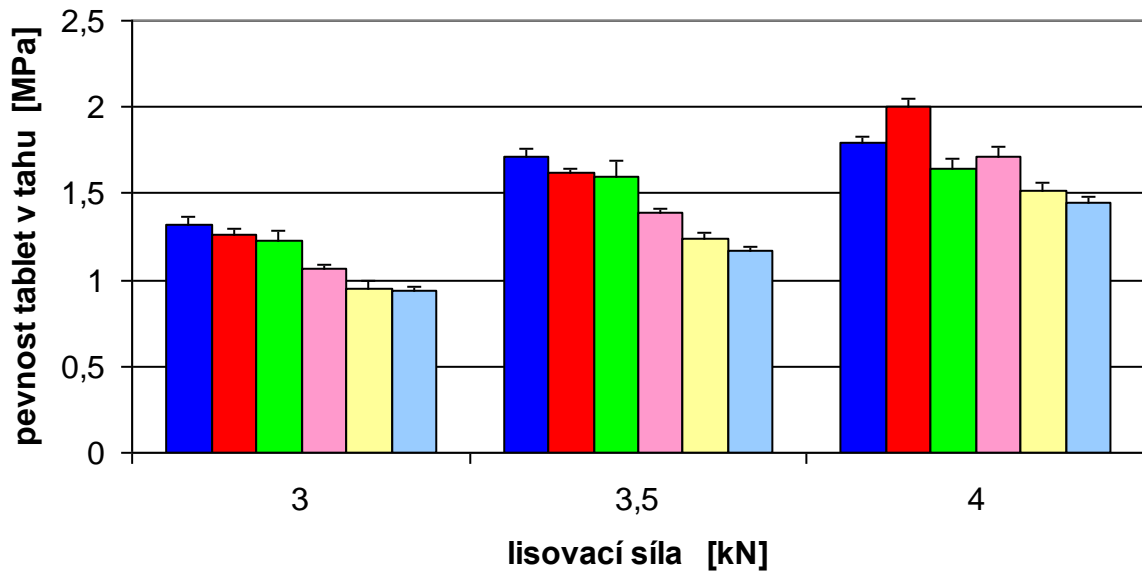
PROSOLV SMCC 50



Graf č. 2

Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle

Porovnání s hodnotami Proslovu SMCC 90

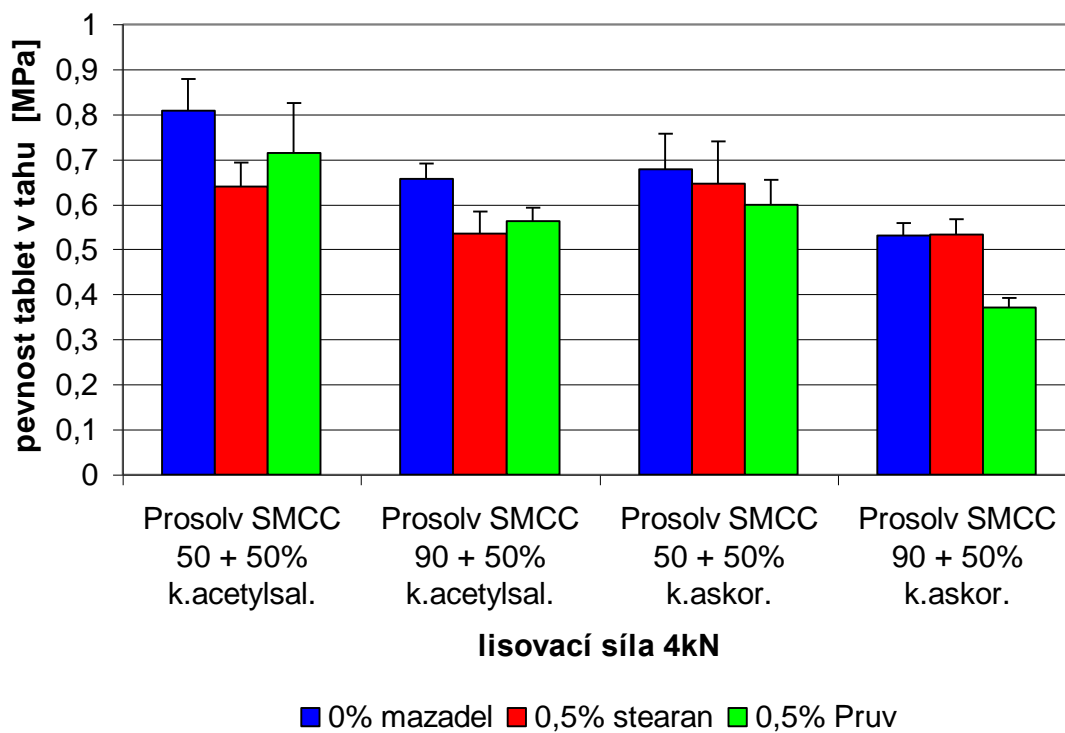


- Prosolv SMCC 50 + 0% mazadel
- Prosolv SMCC 50 + 0,5% st.
- Prosolv SMCC 50 + 0,5% Pruv
- Prosolv SMCC 90 + 0% mazadel
- Prosolv SMCC 90 + 0,5% st.
- Prosolv SMCC 90 + 0,5% Pruv

Graf č. 3

Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle

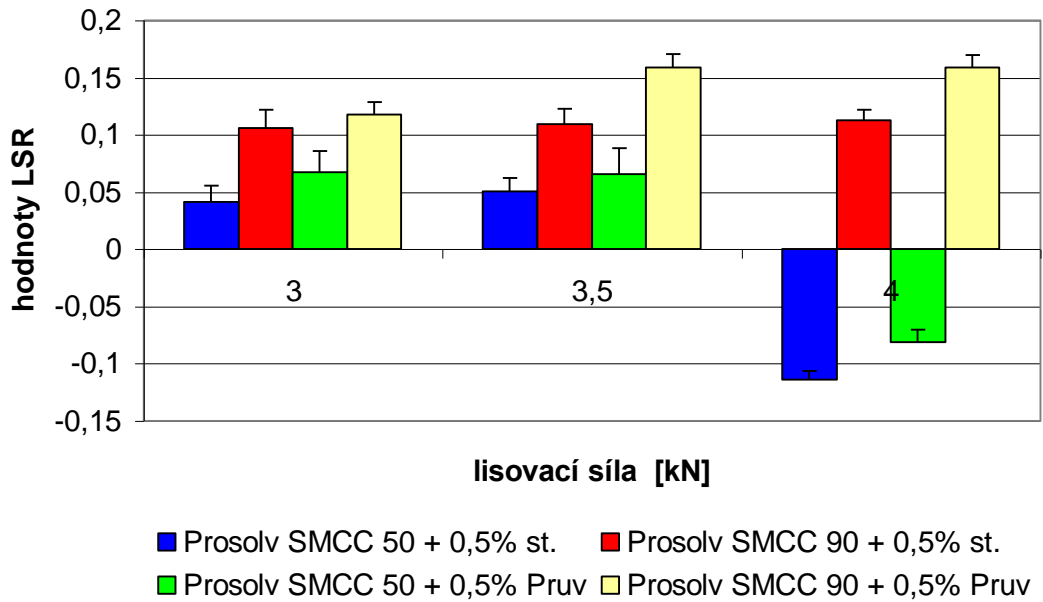
Srovnání Prosolvů s obsahem léčiv



Graf č. 4

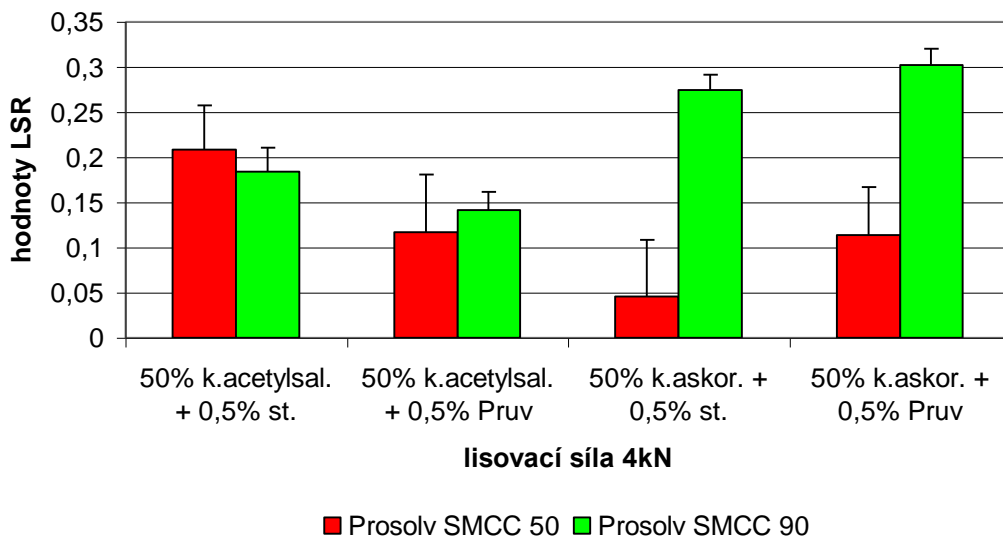
Závislost hodnot LSR na lisovací síle

Prosolv s obsahem mazadel



Graf č. 5

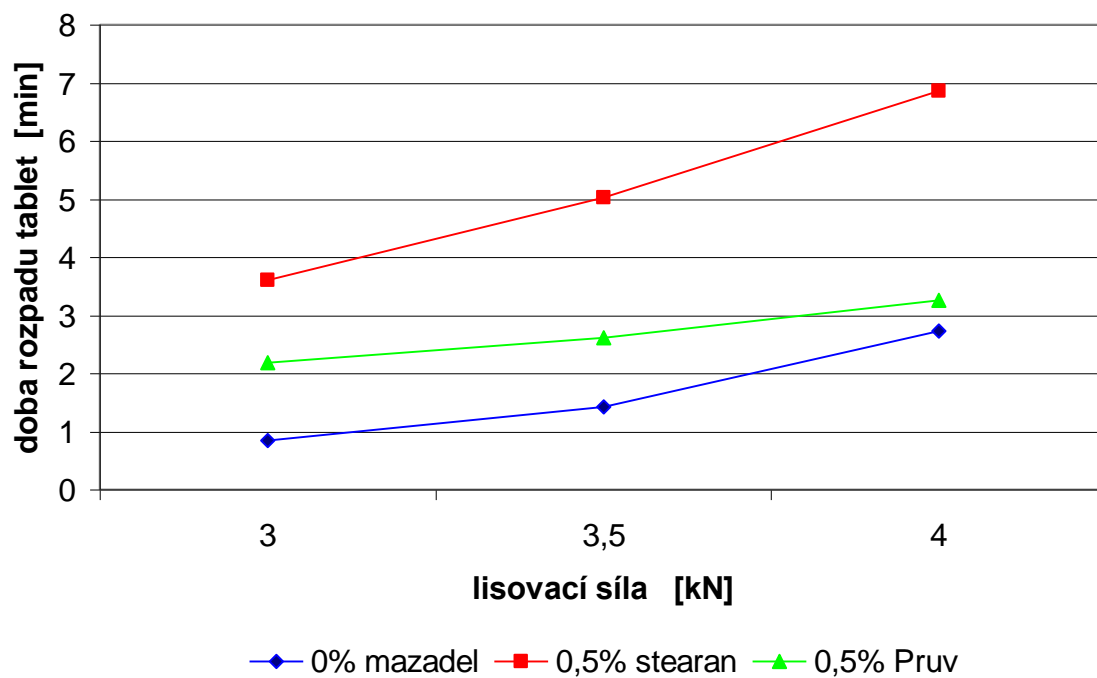
Porovnání hodnot LSR u směsí Prosolů s léčivy



Graf č. 6

Závislost doby rozpadu tablet na lisovací síle

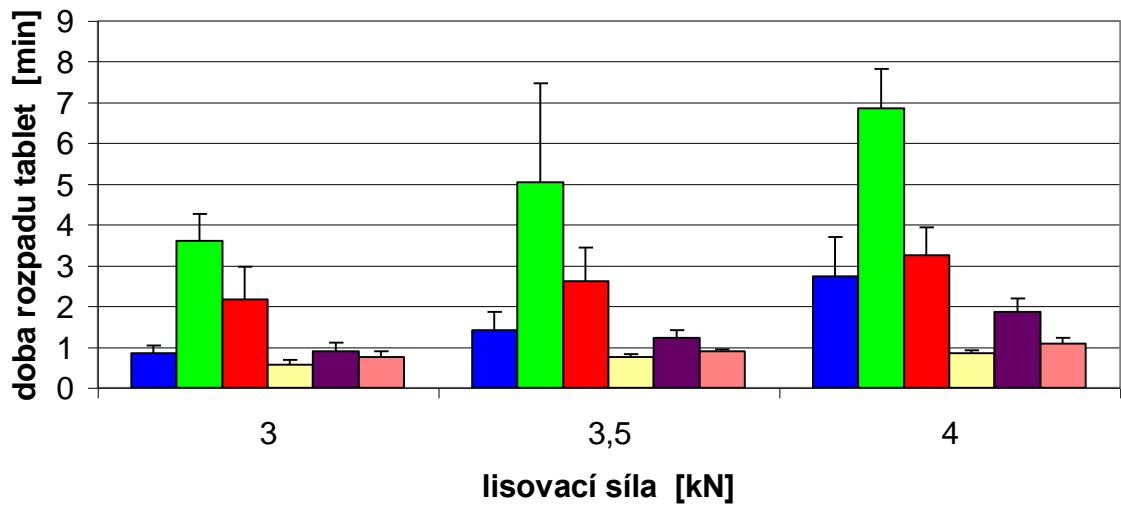
PROSOLV SMCC 50



Graf č. 7

Závislost doby rozpadu tablet na lisovací síle

Srovnání s Prosolvem SMCC 90

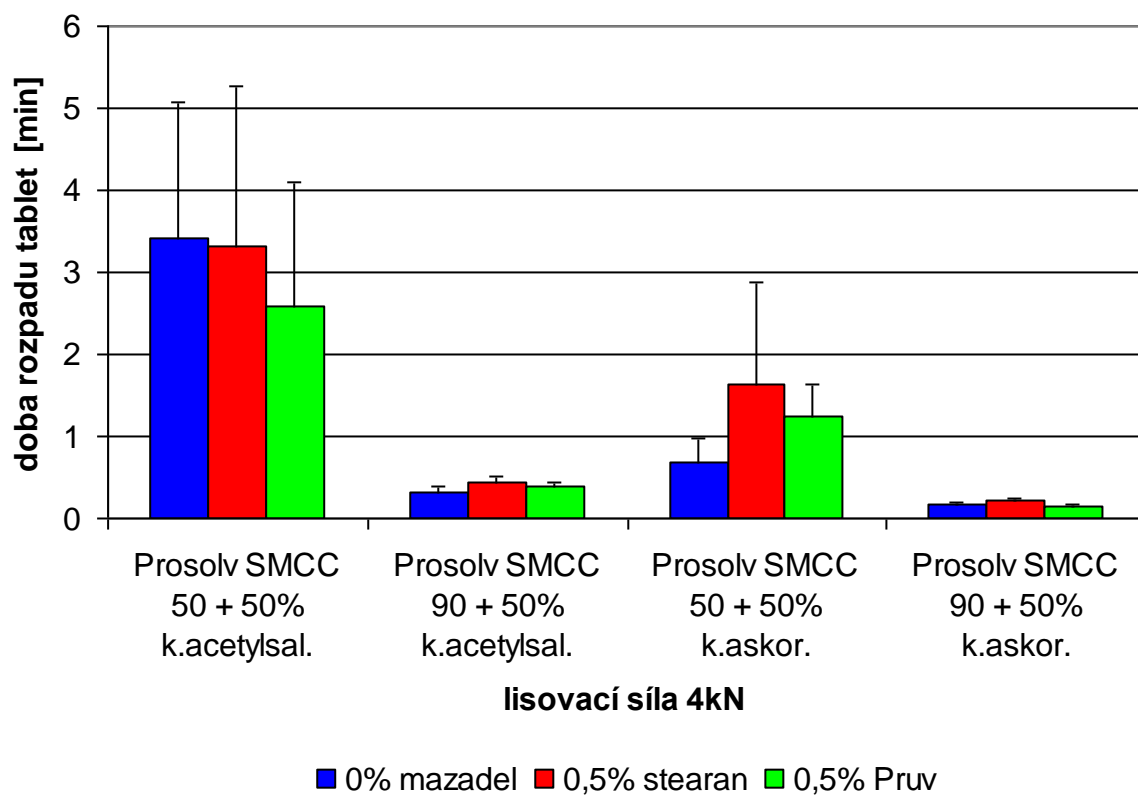


- Prosolv SMCC 50 + 0% mazadel
- Prosolv SMCC 50 + 0,5% stearan
- Prosolv SMCC 50 + 0,5% Pruv
- Prosolv SMCC 90 + 0% mazadel
- Prosolv SMCC 90 + 0,5% stearan
- Prosolv SMCC 90 + 0,5% Pruv

Graf č. 8

Závislost doby rozpadu na lisovací síle

Srovnání Prosolvů s obsahem léčiv



6. DISKUZE

Cílem této práce bylo zhodnotit vlastnosti výlisků z Prosolvu SMCC 50 a porovnat je s Prosolvem SMCC 90. Obě látky jsou silicifikované mikrokrystalické celulosy, rozdíl mezi nimi je v distribuci velikosti částic. Prosolv SMCC 90 má větší průměrnou velikost částic a s tím spojenou lepší sypnost. Z důvodu horší sypnosti je Prosolv SMCC50 doporučován spíše pro vlhkou granulaci. Přesto se tato látka stala předmětem studia vlastností výlisků získaných přímým lisováním, neboť sypnost lze v případě potřeby také zlepšit. Zkoumal se zde vliv lisovací síly, přídavku mazadel a modelových léčiv na pevnost a dobu rozpadu výlisků.

V experimentu použité lisovací síly byly 3, 3,5 a 4 kN, u směsí s léčivem pouze 4 kN. Použitá mazadla byla stearan hořečnatý a stearyl fumarát sodný v koncentraci 0,5%, modelové účinné látky kyselina askorbová a kyselina acetylsalicylová v koncentraci 50%, tj. 250 mg v tabletě.

Výsledky práce jsou uvedeny v tabulkách č. 1-23 a grafech č. 1-8.

Graf č. 1 popisuje závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle pro čistý Prosolv SMCC 50 a s přídavkem mazadel v 0,5% koncentraci. Pokles pevnosti tablet vlivem mazadel je velmi nízký, v případě lisovací síly 4 kN jsou výlisky s mazadly dokonce pevnější. U lisovacích sil 3 a 3,5 kN není v hodnotách pevnosti v rámci typu použitého mazadla statisticky významný rozdíl. Pevnost roste s lisovací silou.

Na obr. č. 2 jsou hodnoty pevností výlisků z Prosolvu SMCC 50 porovnány s hodnotami pro Prosolv SMCC 90. Z uvedeného je patrný větší zásah mazadel do pevnosti výlisků z látky Prosolv SMCC 90. Toto patrně souvisí s menším povrchem této látky a tím také dokonalejším vytvořením filmu mazadel na povrchu částic i přes kompetitivní inhibici vazebných míst koloidním oxidem křemičitým.¹¹ U Prosolvu SMCC 50 by z důvodu většího povrchu, který je dán menšími částicemi měla výraznější vliv na změkčení tablet vyšší koncentrace mazadla. U Prosolvu SMCC 90 více zasahuje do pevnosti tablet stearyl fumarát sodný, což neplatí pro Prosolv SMCC 50, kdy není mezi mazadly významný rozdíl. Prosolv SMCC 50 bez i s mazadly poskytuje pevnější výlisky, je tedy lépe lisovatelný.

Graf č. 3 znázorňuje pevnosti výlisků testovaných suchých pojiv s léčivými látkami s různým obsahem mazadel. Výlisky byly připraveny lisovací silou 4 kN. V případě obou léčivých látek jsou pevnější opět tablety s Prosolvem SMCC 50. Mazadla snižují pevnost

výlisků, ale v případě kyseliny acetylsalicylové způsobuje větší pokles stearan hořečnatý a v případě kyseliny askorbové to je stearyl fumarát sodný.

Graf č. 4 znázorňuje hodnoty LSR pro oba Prosolvy. Prosolv SMCC 90 vykazuje vyšší hodnoty LSR v případě obou použitých mazadel. U lisovací síly 4 kN jsou v případě Prosolvu SMCC 50 dokonce minusové hodnoty LSR, neboť se zde neprojevil změkčující efekt mazadel, ale naopak měly výlisky pevnost vyšší. Na grafu č. 5 jsou hodnoty LSR pro suchá pojiva s léčivy. Nejvyšších hodnot dosahuje Prosolv SMCC 90 s kyselinou askorbovou. V případě obou Prosolvů s kyselinou askorbovou jsou vyšší hodnoty LSR s Pruvem, s kyselinou acetylsalicylovou se stearanem hořečnatým.

Další studovanou vlastností byl rozpad tablet. Na obr. č. 6 je uvedena závislost doby rozpadu na lisovací síle pro Prosolv SMCC 50. Přídavek mazadel prodlužuje dobu rozpadu tablet, výraznější vliv je patrný v případě stearanu hořečnatého. Doba rozpadu roste s lisovací silou. Obr. č. 7 porovnává doby rozpadu obou Prosolvů bez a s mazadly. Jednoznačně platí, že delší dobu rozpadu mají výlisky s Proslovem SMCC 50, která se také výrazněji zvyšuje s lisovací silou. Pro oba Prosolvy platí, že stearan hořečnatý prodlužuje dobu rozpadu více než stearyl fumarát sodný. Graf č. 8 znázorňuje dobu rozpadu výlisků ze suchých pojiv s léčivy. Nejděší dobu rozpadu, ale také značně variabilní, což je patrné z vysoké směrodatné odchylky, měly výlisky z Prosolvu SMCC 50 s kyselinou acetylsalicylovou. Zajímavé je, že vliv mazadel zde nebyl negativní. I v případě kyseliny askorbové měly výlisky delší dobu rozpadu s Proslovem SMCC 50, kde ovšem mazadla svým hydrofobním efektem dobu rozpadu prodloužila. Výlisky s Proslovem SMCC 90 měly velmi krátkou dobu rozpadu, výrazně nezávislou na přídavku mazadla.

7. ZÁVĚR

Výsledky práce lze shrnout do následujících bodů:

1. Pokles pevnosti výlisků z Prosolvu SMCC 50 vlivem použitých mazadel stearanu hořečnatého a stearyl fumarátu sodného byl velmi nízký, u lisovací síly 4 kN se vůbec neprojevil. V hodnotách pevnosti nebyl zaznamenán u lisovacích sil 3 a 3,5 kN v rámci typu použitého mazadla statisticky významný rozdíl.
2. Prosolv SMCC 50 bez i s mazadly poskytoval pevnější výlisky než Prosolv SMCC 90, u kterého byl větší zásah mazadel do pevnosti, výrazněji v případě použití Pruvu.
3. V případě směsí suchých pojiv s 50% kyseliny acetylsalicylové a kyseliny askorbové poskytoval pevnější tablety opět Prosolv SMCC 50. Mazadla snižovala pevnost výlisků, ale v případě kyseliny acetylsalicylové měl větší vliv stearan hořečnatý, v případě kyseliny askorbové to byl Pruv.
4. Hodnoty LSR suchých pojiv byly samozřejmě vyšší pro Prosolv SMCC 90, nejvyšší s kyselinou askorbovou.
5. Přídavek mazadel k Prosolvu SMCC 50 prodloužil dobu rozpadu tablet, výraznější vliv měl stearan hořečnatý.
6. Výlisky z Prosolvu SMCC 50 měly delší dobu rozpadu než z Prosolvu SMCC 90 a ta výrazněji rostla s lisovací silou. V případě obou Prosolvů prodloužil dobu rozpadu více stearan hořečnatý než Pruv.
7. Nejdelší doba rozpadu výlisků s léčivou byla u Prosolvu SMCC 50 s kyselinou acetylsalicylovou, kde mazadla nezasáhla negativně do doby rozpadu, což neplatilo v případě kyseliny askorbové. Výlisky z Prosolvu SMCC 90 měly výrazně kratší dobu rozpadu, téměř nezávislou na přídavku mazadla.

8. LITERATURA

- 1 *Bolhuis, G.K., Chowhan, Z.T.:* Materials for direct compaction. In: Pharmaceutical powder compaction technology, (Alderborn, G., Nyström, Ch.), New York a Basel a Hongkong, Marcel Dekker, 1996, s. 419 – 428.
- 2 *Shangraw, R.F.:* Direct compression or wet granulation or something in between: That is the question. *Ind. J. Pharm. Sci.*, 50/5, 1998, s. 198 – 214.
- 3 *Jivraj, M., Martini, L.G. and Thomson C.M.:* An overview of the different excipients useful for direct compression of tablets. *Pharm. Sci. Technol. Today* 3, 2, 2000, s. 58 -63.
- 4 *Armstrong, N.A.:* Selection of excipients for direct compression tablet formulations. *Pharm. Technol. Eur.*, September, 1997, s. 24 – 30.
- 5 *Chalabala, M. et al.:* Technologie léků, 2. Vyd., Galén, 2001, s. 145 – 147.
- 6 *Bolhuis, G. K., Chowhan, Z. T.:* Materials for direct compaction. In: Pharmaceutical powder compaction technology, (Alderborn, G., Nyström, Ch.), New York a Basel a Hongkong, Marcel Dekker, 1996, s. 429 – 439.
- 7 Microcelac[®] 100, Firemní literatura, Meggle, dostupný na <http://meggle.de/en/products/overview/content.html> (cit 2003-10-9)
- 8 *Gohel M. C.:* A review of co-processed directly compressible excipients., *J Pharm Pharmaceut Sci*, 2005, str. 76-93.
- 9 *Kibbe, A.H.:* Handbook of pharmaceutical excipients. Third Ed., American Pharmaceutical Assosiation Washington and Pharmaceutical Press London, 2000, s.110 -111.
- 10 *Tobyn M.J., McCarthy G.P., Staniforth J.N., Edge S.:* Physicochemical comparison between microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose, *Int. J. Pharm.* 169, 1998, s. 183-194.

- 11 *Van Veen, B., Bolhuis, G.K., Wu, Y.S., Zuurman, K., Frijlink, H.W.:* Compaction mechanism and tablet strength of unlubricated and lubricated (silicified) microcrystalline cellulose. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2004.
- 12 *Edge S., Potter U.J., Steele D.F., Tonym M.J., Chen A., Staniforth J.N.:* The location of silicon dioxide in silicified microcrystalline cellulose, *Pharm. Pharmacol. Commun.* 1999, 5, s. 371-376.
- 13 *Kachrimanis K., Nikolakakis I., Malamataris S.:* Tensile strength and disintegration of tableted silicified microcrystalline cellulose: Influences of interparticle bonding, *J. Pharm. Sci.*, 92, 2003, s. 1489-1501.
- 14 *Hwang R., Peck G.R.:* A systematic evaluation of the compression and tablet characteristics of various type of microcrystalline cellulose, *Pharm. Technol.*, 2001.
- 15 *Sherwood, B.E.:* High functionality excipients, *The New Drug Delivery Technology to Achieve Better Products, Cost Efficiencies and Longer Product Life.* JRS Pharma LP, Firemní literatura, s. 2 – 5.
- 16 *Edge, S., Steele, F., Chen, A., Tonym, M.J., Staniforth, J.N.:* The mechanical properties of compacts of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose, *Int. J. Pharm.* 200, 2000, s. 67 – 72.
- 17 *Kibbe, A.H.:* Handbook of pharmaceutical excipients. Third Ed., American Pharmaceutical Assosiation Washington and Pharmaceutical Press London, 2000, s. 110 – 111.
- 18 *Tableting Binder Improves Production, Nutritional Outlook, březn 2001.*
- 19 *Zeleznik, J.A., Sherwood, B.E., Schaible, D., Montalto, T.:* ProSolv SMCC[®] custom processing to enhance physical and functional properties and control hygroscopicity of pharmacologically active compounds, Penwest Pharmaceuticals s.r.o., Firemní literatura
- 20 *Chalabala, M. et al.:* Technologie léků, 2. Vyd., Galén, 2001, s. 148 – 149.
- 21 *Lachman, L., Lieberman, H.A.:* Pharmaceutical Dosage Forms. Tablets. New York a Basel, Marcel Dekker, 1996, s. 436.

- 22 *Hederová, S., Chalabala, M., Rak, J.:* Úprava tokových a antiadhezivních vlastností tabletovin. *Farm. Obzor*, 66, 1997, s. 264 – 266.
- 23 *Miller, T.A., York, P.:* Pharmaceutical tablet lubrication. *Int. J. Pharm.*, 41, 1998, s. 1 – 19.
- 24 *Kottke, M.K., Rudnic, E.M.:* Tablet dosage forms. In: *Modern pharmaceuticals*, (Banker, G.D., Rhodes, Ch.T.), Fourth Ed., Vol. 121, New York a Basel, Marcel Dekker, 2002, s. 302 – 303.
- 25 *Kibbe, A.H.:* Handbook of pharmaceuticals excipients. Third. Ed., American Pharmaceutical Association Washington and Pharmaceutical Press London, 2000, s. 280 – 282.
- 26 *Kikuta, J. Kitamori, N.:* Frictional properties of tablets lubricants. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 11/4, 1985, s. 845 – 854.
- 27 *Frattini, C., Simoni, L.:* Should magnesium stearate be assessed in the formulation of solid dosage forms by weight or by surface area. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 10/7, 1984, s. 1117 – 1130.
- 28 *Leionen, U.I., Jahonen, H.U., Vihervaara, P.A., Laine, E.S.:* Physical and lubrication properties of magnesium stearate. *J. Pharm. Sci.*, 81, 1992, s. 1194 – 1198.
- 29 *Kibbe, A.H.:* Handbook of pharmaceuticals excipients. Third. Ed., American Pharmaceutical Association Washington and Pharmaceutical Press London, 2000, s. 505 – 507.
- 30 *Bolhuis, G.K., Hölzer, A.W.:* Lubricant sensitivity. In: *Pharmaceutical powder compaction technology*, (Alderborn, G., Nyström, Ch.), New York and Basel a Hongkong, Marcel Dekker, 1996, s. 517 – 560.
- 31 *Jarosz, P.J., Parrott, E.L.:* Effect of lubricants on tensile strengths of tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 10/2, 1984, s. 259 – 273.

- 32 *Bolhuis, G.K., Reichman, G., Lerk, C.F., Van Kamp, H.V., Zuurman, K.:* Evaluation of anhydrous α -lactose, a new excipient in direct compression. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 11/8, 1985, s. 1657 – 1681.
- 33 *Sheikh-Salem, M., Alkaysi, H., Fell, J.T.:* The tensile strenght of tablet of binary mixtures lubricated with magnesium stearate. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 14/7, 1998, s. 895 – 903.
- 34 *Johansson, M.E.:* Investigations of mixing time dependence on lubrication properties of granular and powdered magnesium stearate. *Acta Pharm. Suec.* 22, 1985, s. 343 – 350.
- 35 *Bos, C.E., Bolhuis, H., Van Doorne, Lerk, C.F.:* Native starch in tablet formulations: properties on compaction. *Pharm. Weekbl., Sci. Ed.* 9, 1987, s. 274 – 282.
- 36 *Khan, A., Misukabhuma, P., Rubinstein, M.H.:* The effect of mixing time of magnesium stearate on tableting properties of dried microcrystalline cellulose. *Pharm. Acta Helv.*, 58, 4, 1983, s. 109 – 111.
- 37 *Ragnarsson, A.W., Hölzer, W., Sjörgen, J.:* The influence of mixing time and colloidal silica on the lubricating properties of magnesium stearate. *Int.J. Pharm.*, 3, 1979, s. 127 – 131.
- 38 *Kikuta, J., Kitamori, N.:* Effect of mixing time on the lubrication properties of magnesium stearate and the final characterictics of the compressed tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 20/30, 1994, s. 343 – 355.
- 39 *Van der Watt, J.G., Villiers, M.M.:* The effect of V-mixer scale up on the mixing of magnesium stearate with direct compression microcrystalline cellulose. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 43, 1997, s. 91 – 94.
- 40 *Lachman, L., Lieberman, H.A.:* Pharmaceutical dosage forms. Tablets. New York a Basel, Marcel Dekker, inc. sv. 1, s. 242-244.
- 41 *Fell, J.T., Newton, J.M.:* Determination of tablet strenght by diametral – compression test. *J. Pharm. Sci.*, 59, 5, 1970, s. 688 – 691.

- 42 Český Lékopis 2002
- 43 *Alderborn, G., Nystrom, Ch.:* The effect on tablet strength of changes in particle shape and texture obtained by milling. *Acta Pharm. Suec.*, 19, 1982, s.147-156.
- 44 *Alderborn, G., Nystrom, Ch.:* The effect of particle size on the mechanical strength of tablets. *Acta Pharm. Suec.*, 19, 1982, s. 381-390.
- 45 *Ruegger, C.E., Celik, M.:* The effect of compression and decompression speed on the mechanical strength of compacts. *Pharm. Dev. Technol.*, 5/4, 2000, s. 485-494.
- 46 *Guyot-Herman, A.M.:* Tablet disintegration and disintegrating agents. *S.T.P. Pharma Sci.*, 2/6, 1992, s. 445-462.
- 47 *Hess, H.:* *Pharm. Technol.*, 2, sept., 1978, s. 37-49.
- 48 *Shotton, E., Leopard, G.S.:* Effect of intragranular and extragranular disintegrating agents on particle size of disintegrated tablets. *J. Pharm. Sci.*, 65, 1976, s. 1170-1174.
- 49 *Bolhuis, G.K., Smallembroek, A.J., Lerk, C.F.:* Interaction of tablet disintegrants and magnesium stearate during mixing. I. Effect on tablet disintegration. *J. Pharm. Sci.*, 70, 1981, s. 1328-1330.
- 50 Český lékopis 2002
- 51 *Nováková, P.:* Studium výlisků ze silicifikovaných mikrokystalických celulos. Diplomová práce, Hradec Králové, 2005.

9. SOUHRN

V práci je studována pevnost a doba rozpadu přímo lisovaných tablet připravených ze dvou druhů silicifikované mikrokrytalické celulosy – Prosolvu SMCC 50 a Prosolvu SMCC 90 v závislosti na lisovací síle (3; 3,5; 4kN), na přídavku mazadla (stearan hořečnatý, Pruv) a modelové účinné látky (kyselina askorbová, kyselina acetylsalicylová). Studovaná směsná suchá pojiva se liší velikostí částic. Použitá koncentrace mazadel byla 0,5 %, modelových účinných látek 50 %.

Pevnost tablet a doba rozpadu roste se zvyšující se lisovací silou. Práce potvrdila nízký vliv mazadel na pevnost výlisků ze silicifikovaných mikrokrytalických celulos (hlavně u Prosolvu SMCC 50). Prosolv SMCC 50 poskytuje pevnější tablety s delší dobou rozpadu. Doba rozpadu je u všech tabletovin ještě prodloužena přídavkem mazadel, větší negativní vliv má stearan hořečnatý. Přítomnost modelových účinných látek snižuje pevnost tablet a urychluje dobu rozpadu u všech testovaných tabletovin, ve směsích s aktivními látkami nebyl uplatněn negativní vliv mazadel na dobu rozpadu (pouze v případě Proslovu SMCC 50 ve směsi s kyselinou askorbovou mazadla dobu rozpadu prodloužila).

SUMMARY

In the work is studied mechanical strength and disintegration time of tablets prepared by direct compression of the two form silicified microcrystalline celluloses – Prosolv SMCC 50 and Prosolv SMCC 90 according to the compression force (3; 3,5; 4kN), addition of lubricants (magnesium stearate, Pruv) and addition of model active substances (acetylsalicylic acid, ascorbic acid). Studied co-processed filler-binders differ by the size of elements. Used concentration of lubricants was 0,5 %, of model active substances 50 %.

Tablet strength and the disintegration time rise with the increasing compression force. The work confirms the low impact of the lubricants on the tablet strength from microcrystalline celluloses (especially Prosolv SMCC 50). Prosolv SMCC 50 gives firmer tablets with longer disintegration time. The disintegration time of all of the tableting blends is increased by adding of lubricants as well, higher negative impact has magnesium stearate. The presence of model active substances decreases the strength of the tablets and accelerates the disintegration time of all of the tested compounds, in the mixtures with active substances was not applied negative impact of lubricants on the

disintegration time (except of Prosolv SMCC 50 in mixture with ascorbic acid – the disintegration time was not lengthened).