

STUDIUM VLASTNOSTÍ TABLET ZE SMĚSÍ DVOU VELIKOSTNÍCH STUPŇŮ α -LAKTOSY MONOHYDRÁTU A MIKROKRYSALICKÉ CELULOSY

MUŽÍKOVÁ J.

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

SOUHRN

Studium vlastností tablet ze směsí dvou velikostních stupňů α -laktosy monohydrátu a mikrokrystalické celulosy

V práci je studována pevnost a doba rozpadu výlisků ze směsí dvou typů Tabletoss, Tabletossy 70 a Tabletossy 100 s mikrokrystalickou celulosou představovanou Vivapurem 102. Směsi suchých pojiv byly připraveny v poměrech 3:1, 1:1 a 1:3. Dále byl zjišťován vliv dvojí koncentrace mazadla stearanu hořečnatého na pevnost a dobu rozpadu výlisků. Pevnost tablet rostla s vyšším zastoupením mikrokrystalické celulosy ve směsi, klesala s vyšší koncentrací stearanu. Výlisky ze směsí s Tabletossou 100 vykazovaly vyšší pevnost. Doba rozpadu byla nejvyšší u výlisků s největším procentem mikrokrystalické celulosy, delší byla v případě směsí s Tabletossou 100. Stearan dobu rozpadu negativně neovlivnil. U směsí Tabletoss s Vivapurem 102 v poměru 1:1 byl testován vliv modelové účinné látky kyseliny acetylsalicylové na uvedené vlastnosti tablet. Kyselina acetylsalicylová způsobila další pokles pevnosti výlisků a zkrátila dobu rozpadu, a to více v případě směsí s Tabletossou 100.

K l í č o v á s l o v a: Tabletosa – Vivapur 102 – stearan hořečnatý – kyselina acetylsalicylová – pevnost tablet v tahu – doba rozpadu tablet

Čes. slov. Farm., 2006; 55, p. 72–77

SUMMARY

A Study of the Properties of Tablets from Mixtures of Two Size Degrees of α -Lactose Monohydrate and Microcrystalline Cellulose

The paper examines the strength and disintegration time of compacts from the mixtures of two types of Tabletossas, Tabletoss 70 and Tabletoss 100 with microcrystalline cellulose represented by Vivapur 102. The mixtures of dry binders were prepared in the ratios of 3:1, 1:1, and 1:3. The effect of two concentrations of the lubricant magnesium stearate on the strength and disintegration time of compacts was also examined. Tablet strength increased with higher representation of microcrystalline cellulose in the mixture, and decreased with higher stearate concentration. The compacts from the mixtures with Tabletoss 100 showed higher strength. Disintegration time was highest in the compacts with the largest percentage of microcrystalline cellulose, and longer in the case of the mixtures with Tabletoss 100. Stearate did not exert a negative effect on disintegration time. In the mixtures of Tabletossas with Vivapur 102 in a ratio of 1:1, the effect of the model active ingredient acetylsalicylic acid on the above-mentioned properties of tablets was tested. acetylsalicylic acid produced a further decrease in the strength of compacts and shortened the disintegration time, in more instances in the case of the mixtures with Tabletoss 100.

K e y w o r d s: Tabletosa – Vivapur 102 – magnesium stearate –acetylsalicylic acid – tensile strength of tablets – disintegration time of tablet

Čes. slov. Farm., 2006; 55, p. 72–77

Má

Úvod

V přímém lisování tablet je jednou z nejpoužívanějších směsí pomocných látek směs 100 – mesh monohydrátu α -laktosy a mikrokrystalické celulosy. Výsledkem této kombinace je silný synergistický efekt příznivě ovlivňující dobu

rozpadu i pevnost výlisků, která stoupá úměrně s procentuálním zastoupením mikrokrystalické celulosy ve výlisku¹⁾.

α -laktosa monohydrát je nejpoužívanější forma laktosy. Díky výborným tokovým vlastnostem se v přímém lisování uplatňuje hlavně pravidelný stupeň a síťované krystalické frakce monohydrátu α -laktosy (zvláště 100-mesh).

Nevýhodou tohoto stupně je však nedostatečná lisovatelnost. Mírné vazebné vlastnosti monohydrátu α -laktosy mohou být zvýšeny konverzí do granulované formy. Mezi komerčně dostupnou aglomerovanou formou laktosy patří například Tablettosa, která neobsahuje žádný podíl amorfní laktosy, má dobrou sypnost, ale je poněkud negativně ovlivňována rozsáhlou distribucí velikosti částic a vysokým procentem jemných částic¹⁾. Tablettosa je vyráběna v několika velikostních stupních, Tablettosa 70, 80 a 100²⁾.

Mikrokrystalická celulóza je velmi dobře lisovatelná a díky vysoké plastické deformaci, nízké křehkosti, nízké elasticitě a vysoké viskoelasticitě poskytuje pevné výlisky s rychlou dobou rozpadu, jež je dána kapilaritou látky. Tabletovací vlastnosti jsou ovlivněny také obsahem vlhkosti, přísadkou mazadla a léčivé látky. Nižší obsah vody snižuje schopnost deformace³⁾. Mechanismus lisování mikrokrystalické celulózy je plastická deformace, proto přísadka mazadla snižuje pevnost tablet z této látky. Toto neplatí pro deriváty laktosy, které se lisují převážně drcením částic⁴⁾. Jako mikrokrystalická celulóza byl v práci použit Vivapur 102, což je obdoba Avicelu PH-102. Vivapur, obdobně jako Avicel sestává z vláken s nestejnorozměrnou strukturou. Povrch jeho částic je hladší a konce vláken jsou méně „chomáčkovitě“. Proto má lepší tokové vlastnosti než Avicel. Jeho lisovatelnost je také lepší a poskytuje pevnější tablety s delší dobou rozpadu a menším stupněm disoluce aktivní látky⁵⁾.

Cílem této práce bylo porovnat vlastnosti výlisků, konkrétně pevnosti a doby rozpadu, směsí dvou velikostních stupňů Tablettosy s mikrokrystalickou celulosou v různých poměrech a zhodnotit vliv dvojí koncentrace stearanu hořečnatého a dvojí koncentrace modelové účinné látky kyseliny acetylsalicylové na výše uvedené vlastnosti tablet.

POKUSNÁ ČÁST

Materiál

Tablettosa[®]70 – aglomerovaná laktosa monohydrát (Meggler Pharma, Wasserburg, SRN); Tablettosa[®]100 – aglomerovaná laktosa monohydrát (Meggler Pharma, Wasserburg, SRN); Vivapur[®]102 – mikrokrystalická celulóza (J. Rettenmaier & Söhne GmbH + Co, Rosenberg, SRN); stearan hořečnatý (Acros Organics, New Jersey, USA); kyselina acetylsalicylová (Merck KgaA, Darmstadt, SRN).

Příprava tabletovin a tablet

Přehled tabletovin hodnocených v práci:

Tablettosa 70 a Vivapur 102 v poměrech 1:3, 1:1, 3:1 s 0,4% stearanu hořečnatého,
 Tablettosa 70 a Vivapur 102 v poměrech 1:3, 1:1, 3:1 s 0,8% stearanu hořečnatého,
 Tablettosa 100 a Vivapur 102 v poměrech 1:3, 1:1, 3:1 s 0,4% stearanu hořečnatého,
 Tablettosa 100 a Vivapur 102 v poměrech 1:3, 1:1, 3:1 s 0,8% stearanu hořečnatého,

Tablettosa 70 a Vivapur 102 v poměru 1:1 s 0,4% stearanu hořečnatého a 25% kyseliny acetylsalicylové,
 Tablettosa 70 a Vivapur 102 v poměru 1:1 s 0,8% stearanu hořečnatého a 25% kyseliny acetylsalicylové,
 Tablettosa 70 a Vivapur 102 v poměru 1:1 s 0,4% stearanu hořečnatého a 50% kyseliny acetylsalicylové,
 Tablettosa 70 a Vivapur 102 v poměru 1:1 s 0,8% stearanu hořečnatého a 50% kyseliny acetylsalicylové,
 Tablettosa 100 a Vivapur 102 v poměru 1:1 s 0,4% stearanu hořečnatého a 25% kyseliny acetylsalicylové,
 Tablettosa 100 a Vivapur 102 v poměru 1:1 s 0,8% stearanu hořečnatého a 25% kyseliny acetylsalicylové,
 Tablettosa 100 a Vivapur 102 v poměru 1:1 s 0,4% stearanu hořečnatého a 50% kyseliny acetylsalicylové,
 Tablettosa 100 a Vivapur 102 v poměru 1:1 s 0,8% stearanu hořečnatého a 50% kyseliny acetylsalicylové.
 Látky se mísily stupňovitě vždy 5 minut v nerez mísící krychli KB 15S (Erweka GmbH, Hausenstamm, SRN). Ve vícerozložkových směsích se nejprve mísila suchá pojiva, pak se přidávalo léčivo a nakonec stearan hořečnatý.

Ze všech tabletovin se lisovalo 16 tablet na materiálovém testovacím stroji T1 – FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell (Zwick GmbH & Co, Ulm, SRN). Tablety měly válcovitý tvar bez fazet o průměru 13 mm a hmotnost 0,5 g. Lisovací rychlost byla 30 mm/min a lisovací síly 16, 17 a 18 kN.

Měření pevnosti tablet a hodnocení citlivosti tabletovin na přísadku mazadla

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

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

kde P je pevnost tablet v tahu (MPa), F je destrukční síla (N), d je průměr tablety (mm) a h je výška tablety (mm).⁶⁾

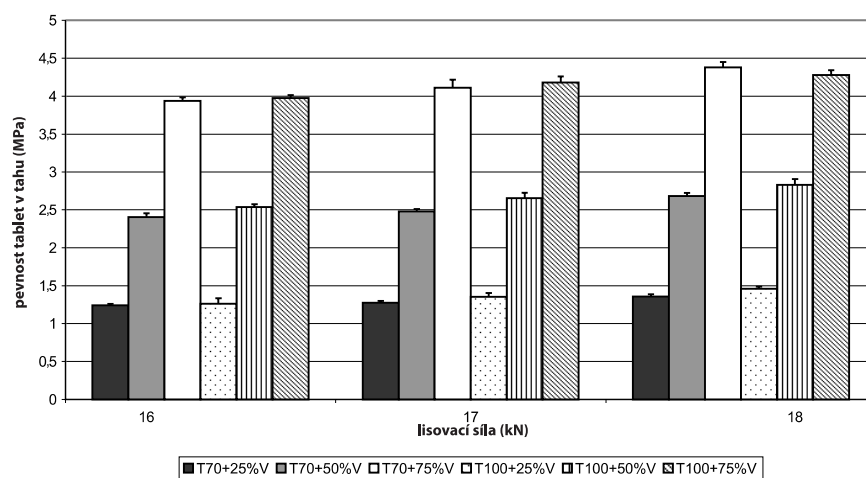
Z průměrných pevností se spočítaly dle vzorce [2] hodnoty LSR („lubricant sensitivity ratio“), které umožňují kvantifikovat a vzájemně porovnat citlivost tabletovin na přísadku mazadla:

$$LSR = \frac{(C_{su} - C_{sl})}{C_{su}}, \quad [2]$$

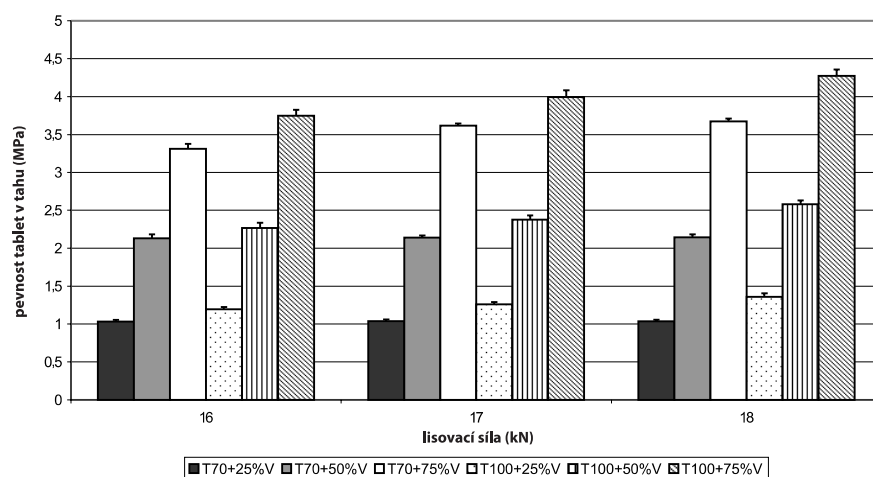
kde C_{su} je pevnost tablet bez přísadky mazadla a C_{sl} je pevnost tablet s mazadlem. Čím více se tato hodnota blíží hodnotě 1, tím více je suché pojivo citlivé na přísadku mazadla z hlediska snížení pevnosti výlisků⁷⁾.

Měření doby rozpadu tablet

Doba rozpadu byla hodnocena nejdříve za 24 hodin po vylisování vždy u 6 tablet. Měření bylo prováděno na přístroji pro stanovení doby rozpadu dle metody ČL 2002 v prostředí čištěné vody temperované na $37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$. Tableta byla považována za rozpadlou v okamžiku, kdy na síce nezůstal žádný zbytek⁸⁾.



Obr. 1. Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle
Směsi Tabletoss s Vivapurem 102 a 0,4% stearanu hořečnatého



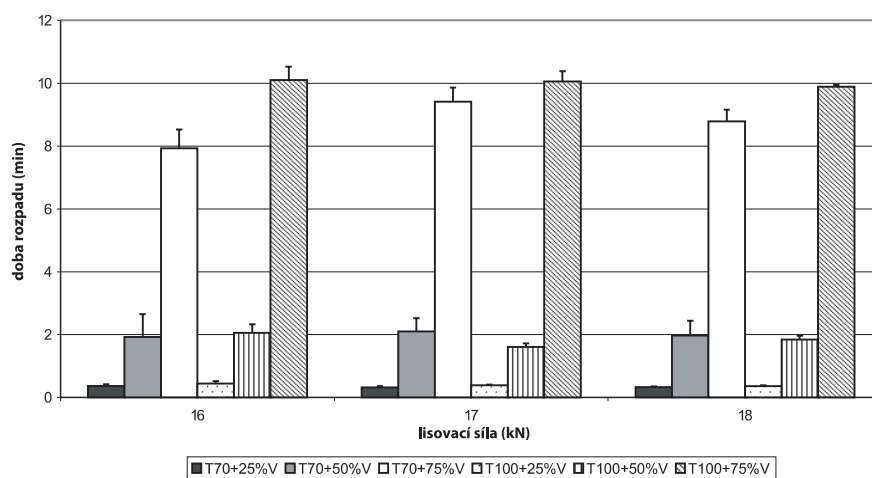
Obr. 2. Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle
Směsi Tabletoss s Vivapurem 102 a 0,8% stearanu hořečnatého

Výsledky pevností a dob rozpadu byly statisticky zpracovány pomocí počítačových programů Excel a Adstat. Průměrné hodnoty byly vyneseny do závislostí na lisovací síle.

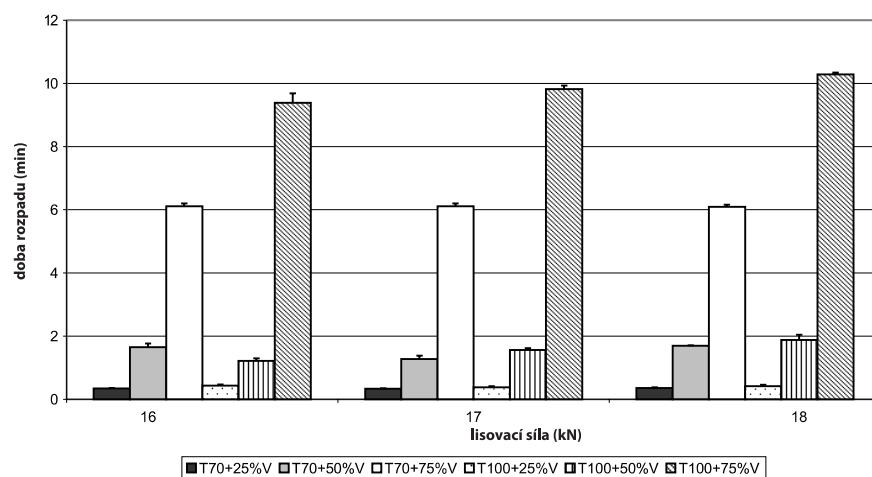
VÝSLEDKY A DISKUZE

Obrázky 1 a 2 znázorňují závislosti pevnosti tablet v tahu na lisovací síle pro směsi Tabletoss 70 a Tabletoss 100 s různým procentuálním zastoupením mikrokrystalické celulosy představované Vivapurem 102. V prvním případě směsi obsahují 0,4% stearanu hořečnatého, ve druhém 0,8% stearanu hořečnatého. Pro všechny směsi platí, že pevnost roste s rostoucím poměrem mikrokrystalické celulosy, neboť ta je mnohem lépe lisovatelná díky vysoké plastické deformovatelnosti. Vyšší přírůstek stearanu způsobuje pokles pevnosti výlisků, což vyplývá z citlivosti mikrokrystalické celulosy na přírůstek mazadla. Výlisky s Tabletossou 100 byly pevnější, a to mnohem výrazněji v případě směsi s 0,8% stearanu.

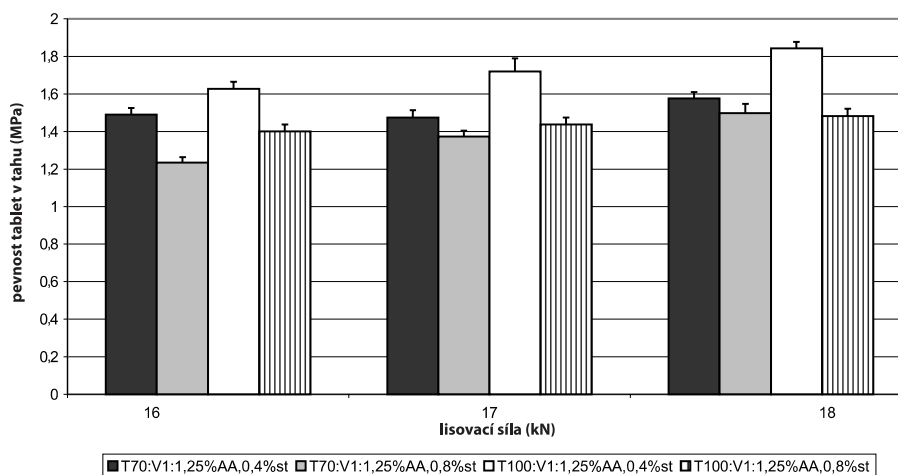
Další studovanou vlastností byla doba rozpadu výlisků. Na obrázcích 3 a 4 je uvedena v závislosti na použitých lisovacích silách. Obrázek 3 znázorňuje dobu rozpadu výlisků s 0,4% stearanu a obrázek 4 s 0,8% stearanu. Jednoznačně platí, že výlisky ze směsi s nejnižším podílem mikrokrystalické celulosy mají nejkratší dobu rozpadu. Toto je zapříčiněno rozdílným mechanismem rozpadu výlisků z laktosy a mikrokrystalické celulosy. Rozpad tablet z laktosy je mnohem rychlejší díky „pasivnímu“ mechanismu, při němž dochází k repulzi mezi částicemi. V případě mikrokrystalické celulosy dochází k bobtnání podobně jako u škrobů, toto je spojeno s vývojem síly a tento tzv. „aktivní“ mechanismus rozpadu je pomalejší⁹⁾. Zajímavé je, že vyšší procento stearanu s výjimkou směsi s 25 % Vivapuru 102 zkrátilo dobu rozpadu tablet. Teoreticky by se dal předpokládat negativní vliv vyšší koncentrace stearanu, která by prodloužila penetraci vody do tablety. Zřejmě zde sehrála roli existence méně pevných vazeb částic. Dále platí, že směsi Vivapuru 102 s Tabletossou 100 v poměru 3:1 poskytovaly vždy výlisky s delší dobou rozpadu než v případě Tabletossy 70.



Obr. 3. Závislost doby rozpadu v tahu na lisovací síle
Směsi Tabletts s Vivapurem 102 a 0,4% stearanu hořečnatého



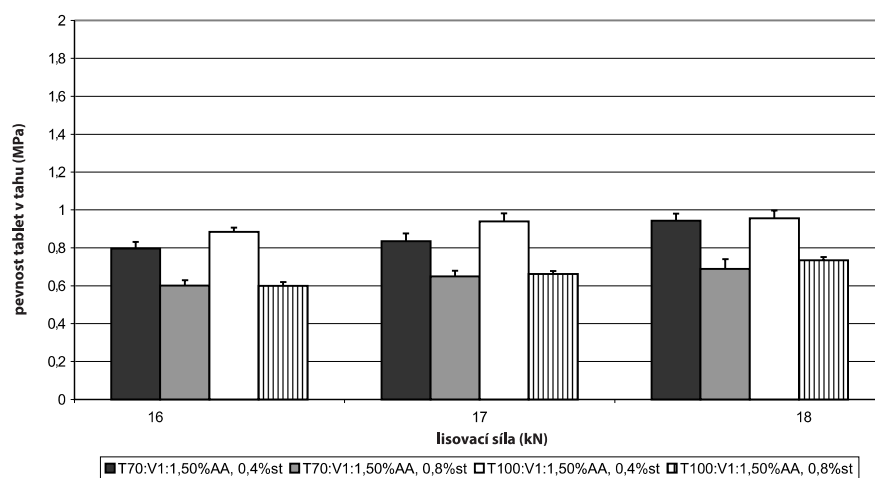
Obr. 4. Závislost doby rozpadu v tahu na lisovací síle
Směsi Tabletts s Vivapurem 102 a 0,8% stearanu hořečnatého



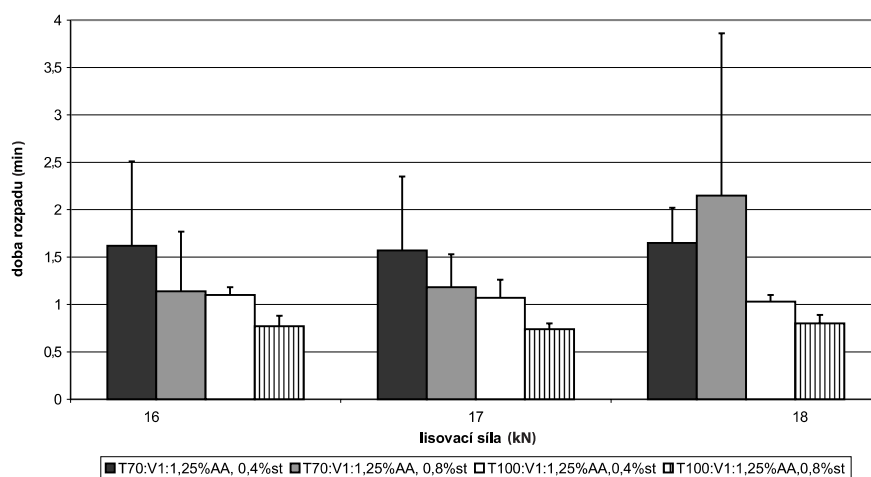
Obr. 5. Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle
Směsi Tabletts s Vivapurem 102 v poměru 1:1, 25% kyseliny acetylsalicykové a stearan hořečnatý

Z hlediska lisování, schopnosti vysunutí výlisku z matrice a testovaných vlastností tablet se jeví jako nejvýhodnější směsi Tabletts s Vivapurem 102 v poměru 1:1. Díky přítomnosti mazadla, ale i vysoké-

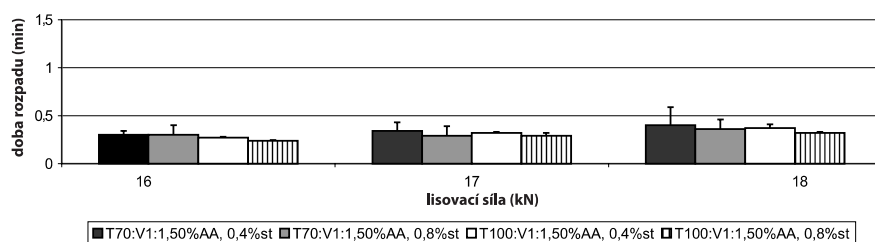
ho zastoupení mikrokystalické celulosy šly tyto výlisky lehce z matrice, měly dostatečnou pevnost a poměrně krátkou dobu rozpadu. Proto byly tyto směsi vzaty pro další studium vlivu dvojí koncentrace modelové



Obr. 6. Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle
Směsi Tabletoss s Vivapurem 102 v poměru 1:1, 50% kyseliny acetylsalicylové a stearan hořečnatý



Obr. 7. Závislost doby rozpadu na lisovací síle
Směsi Tabletoss s Vivapurem 102 v poměru 1:1, 25% kyseliny acetylsalicylové a stearan hořečnatý



Obr. 8. Závislost doby rozpadu na lisovací síle
Směsi Tabletoss s Vivapurem 102 v poměru 1:1, 50% kyseliny acetylsalicylové a stearan hořečnatý
Vysvětlivky k obrázkům: T 70 – Tabletosa 70, T 100 – Tabletosa 100, V – Vivapur 102, st – stearan hořečnatý

účinné látky kyseliny acetylsalicylové na pevnost a dobu rozpadu tablet.

Obrázky 5 a 6 znázorňují pevnosti výlisků ze směsí Tabletoss s Vivapurem 102 v poměru 1:1 se stearem hořečnatým v koncentraci 0,4 a 0,8 %. Znázorněné hodnoty na obrázku 5 jsou pro směsi suchých poživ s 25 % kyseliny acetylsalicylové, na obrázku 6 pro směsi suchých poživ s 50% kyseliny acetylsalicylové. Hodnoty pevností klesají vždy vlivem vyšší koncentrace stearanu hořečnatého a jsou zpravidla vyšší u směsí

s Tabletossou 100, ale ne již tak výrazně jako u směsí samotných suchých poživ. Zdvojnásobení přídavku kyseliny acetylsalicylové vede k dalšímu poklesu pevnosti. Všechny hodnoty pevností tablet v tahu se v tomto případě pohybují v optimálním rozmezí 0,56 až 1,11 MPa¹⁰⁾.

Obdobné závislosti jsou uvedeny na obrázcích 7 a 8, ale pro dobu rozpadu. Zvýšená koncentrace stearanu nezasahuje negativně do doby rozpadu, naopak ji snižuje. Výjimkou je hodnota pro směs Tabletossy 70 a Viva-

puru 102 s 25 % kyseliny acetylsalicylové a 0,8 % stearanu pro lisovací sílu 18 kN. Doba rozpadu je v tomto případě delší než pro stejnou směs s 0,4% stearanu, ale je zde vysoká směrodatná odchylka průměru naměřených hodnot. Výlisky s Tablettsou 100 mají kratší dobu rozpadu než s Tablettsou 70. Zdvojnásobené množství kyseliny acetylsalicylové taktéž velmi výrazně zkracuje dobu rozpadu.

Tato práce vznikla z grantové podpory MSM 0021620822 a díky firmám Meggle Pharma a J. Rettenmaier & Söhne GmbH + Co, které poskytly vzorky testovaných suchých poživ.

LITERATURA

1. **Bolhuis, G. K., Chowhan, Z. T.:** In: Pharmaceutical Powder Compaction Technology (Alderborn, G., Nyström, Ch.), New York, Basel, Hongkong, Marcel Dekker, 1996, 461-478.

2. **Tablettosa® 70, Tablettosa® 100.** Firemní lit. Meggle Pharma, [cit. 2005-7-27]. Dostupný na: <http://www.meggle-pharma.de/en/products/>
3. **Doelker, E.:** Drug Dev. Ind. Pharm., 1993; 19, 2399-2471.
4. **Jaros, P. J., Parott, E. L.:** Drug Dev. Ind. Pharm., 1984; 10, 259-273.
5. **Szabó-Révész, P., Pintye-Hódi, K., Miseta, M., Selmezi, B.:** Pharm. Technol. Eur., 1996; 8, 31-39.
6. **Fell, J. T., Newton, J. M.:** J. Pharm. Sci., 1970; 59, 688-691.
7. **Bos, C. E., Bolhuis, H., Van Doorne, Lerk, C. F.:** Pharm. Weekbl., Sci. Ed., 1987; 9, 274-282.
8. **Český lékopis 2002, 1. díl.** Praha, Grada Publishing, a.s., 2002, s. 399.
9. **Ferrari, F. et al.:** Int. J. Pharm., 1996; 136, 71-79.
10. **Belousov, V.A.:** Chim. Farm. ž., 1976; 10, 105-111.

Došlo 12. 10. 2005.

Přijato ke zveřejnění 10. 1. 2006.

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

KNIHY

Otto H. H., Nieber K.: **Helwig/Otto Arzneimittel – Ein Handbuch für Ärzte Apotheker.** Stuttgart Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2005, 10. vyd., 1358 s. (volné listy ve dvou kroužkových pořadačích) a souhrnný rejstřík 76 s., cena 270 Euro.

U nás známá a v SRN oblíbená příručka o léčivech se objevuje na knižním trhu v jubilejním desátém vydání s aktualizovanými informacemi včetně léčiv, která byla do terapie zavedena v prvním čtvrtletí 2005.

V základním konceptu se sice publikace shoduje s předchozím vydáním, nicméně aktualizované informace jsou podány v novém vnitřním uspořádání. Oproti 54 kapitolám o léčivech je v novém vydání pouze 38 kapitol. To bylo dosaženo sloučením některých kapitol do větších celků.

Nejvýrazněji to dokumentuje nová kapitola o antiinfektivech, která vznikla sloučením dokonce šesti kapitol dřívějšího vydání, počíná

Radějová E., Černáková J., Boorová K.: **Manuál, lieky registrované v Slovenskej republike.** Bratislava, Pharmamonitoring, 2006, s. 1096, cena 348 Sk. ISBN 80-969408-0-5.

V súčasnom období sa buduje Slovenský liekový automatizovaný informačný systém (SLAIS), ktorý by mal poskytovať lekárom a lekárnikom aktuálne informácie potrebné k ich každodennej činnosti.

Vhodným príspevkom pre SLAIS je aj Manuál, ktorý vydalo nakladateľstvo Pharmamonitoring.

V tomto diele autori uvádzajú v úvode schému ako v ňom nájsť aktuálny liek, ďalej poskytujú záujemcovi názvy liekových foriem podľa abecedy a podľa spôsobu podania, ďalej register liekov podľa účinných látok (liečiv) a túto úvodnú časť ukončujú publikovaním registra liekov podľa ATC skupín.

Podstatu tohoto recenzovaného diela tvorí časť, v ktorej sú informá-

cie antibiotiky a konče liečiv s účinkom dezinfekčným a antiseptickým. Podobne do novej kapitoly anestetik jsou vedle narkotik zařazena i lokální anestetika a neuralterapeutika. Kapitola léčiv poruch dýchacích cest slučuje antiastmatika s antitusiky a do nové kapitoly léčiv ORL byla zařazena rinologika a otologika s léčivými dutinami ústní a hltanu.

Značné přepracování některých kapitol si vynutila nově do terapie zavedená léčiva. Mezi ně patří antialergika, léčiva chorob GIT, dále oftalmika a léčiva používaná v ORL, především pak antineoplastika, kde se nově prosazují monoklonální látky.

V rámci těchto kapitol, podobně jak tomu bylo u předchozího vydání, monografie abecedně řazených léčiv podávají následující informace: chemický název, strukturu, údaje o účinku, farmakokinetice, indikacích, vedlejších projevech, interakcích, kontraindikacích, dávkování a výčet příslušných chráněných názvů přípravků.

A. Borovanský

cie o jednotlivých liekoch (HVLP), ktoré sú spracované štandardným osvedčeným logickým systémom.

V ďalšej časti Manuálu autori uvádzajú celkový zoznam liekov registrovaných v EÚ centralizovanou procedúrou a informácie o homeopatických liekoch firmy Boiron® F.

V záverečnej časti príručky sú potom publikované adresy firiem a obchodných zastúpení so zoznamom liekov, ktoré dodávajú na trh, adresy a kontakt na významné farmaceutické a lekárske inštitúcie a úrady, zoznam trojmiestnych položiek Medzinárodnej štatistickej klasifikácie chorôb (MKCH) a Vyhláška č. 40/1997 Z. z. o minimálnom personálnom a materiáľno-technickom vybavení niektorých druhov zdravotníckych zariadení.

Na základe analýzy obsahu tohoto manuálu možno konštatovať, že sa stane dôležitým, rýchlym a racionálnym pomocníkom v terapeutickom procese.

J. Čižmárik