

AGLOMEROVANÝ MONOHYDRÁT α -LAKTOSY A BEZVODÁ β -LAKTOSA V PŘÍMÉM LISOVÁNÍ TABLET

JITKA MUŽÍKOVÁ, MARIE NEPRAŠOVÁ
a HYNEK FASCHINGBAUER

*Katedra farmaceutické technologie, Univerzita Karlova
v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
muzikova@faf.cuni.cz*

Došlo 1.11.11, přijato 25.11.11.

**Rukopis byl zařazen k tisku v rámci placené služby
urychleného publikování.**

Klíčová slova: aglomerovaná laktosa, bezvodá β -laktosa, pevnost tablet v tahu, doba rozpadu tablet, záznam „síla – dráha“

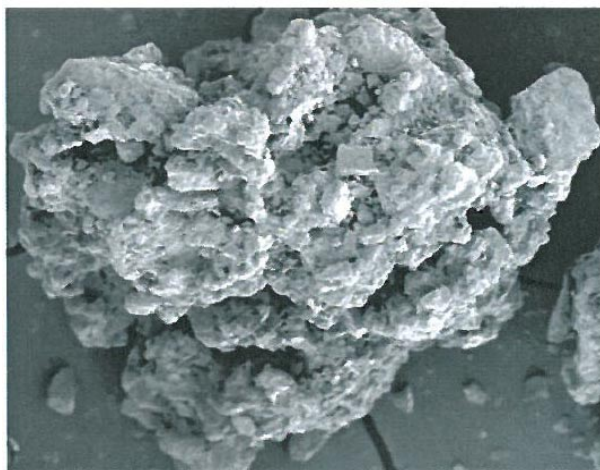
Úvod

Laktosa je jednou z nejčastěji používaných pomocných látek ve výrobě tablet. Plní zde funkci plniva, a to jak při výrobě tablet přes granulaci, tak i v procesu přímého lisování, kde mají plniva zároveň funkci pojiv. Pro proces přímého lisování jsou však využívány upravené, přímo lisovatelné laktosy se zlepšenou sypností a lisovatelností.

Laktosa je přírodní disacharid, který je obsažen v kravském mléku v koncentraci cca 4,6 %, odpovídající 38 % sušiny. Chemicky se skládá z jednotky galaktosy a glukosy. Existuje ve dvou krystalických polymorfních formách α a β , ale může být také amorfni. Krystalická α -laktosa se vyskytuje v podobě monohydrátu a anhydrátu, krystalická β -laktosa existuje pouze jako anhydrát. Čistá amorfni laktosa není komerčně dostupná, bývá zastoupena v modifikovaných formách laktosy v různém množství, je hygroskopická a rekrystalizuje v přítomnosti vlhkosti¹. β -Polymorf se získává krystalizací při teplotě nad 93,5 °C jako nehygroskopická bezvodá forma. α -Polymorf se získává krystalizací při nižších teplotách jako monohydrát, který může být dále dehydratován do stabilní nehygroskopické bezvodé formy při teplotě nad 130 °C (cit.²). V praxi používaná bezvodá laktosa je směsí polymorfů α a β , kde až 80 % tvoří polymorf β (cit.³). Krystalický monohydrát α -laktosy o velikosti částic nad 150 μm má dobrou sypnost, ale špatnou lisovatelnost. Zmenšením částic se lisovatelnost zlepšuje, ale zhoršuje se naopak sypnost². Proto se tato forma laktosy modifikovala procesem sprejového sušení a sprejově sušená laktosa se v roce 1958 stala prvním přímo lisovatelným plnivem⁴. Proces sprejového sušení umožnil vytvořit sférické agregáty s výbornou sy-

pností, obsahující směs krystalů monohydrátu α -laktosy a amorfni laktosy, která zlepšuje lisovatelnost^{1,2}. Další možností modifikace laktosy pro přímé lisování je její aglomerace¹.

Granulovaná nebo-li aglomerovaná laktosa se připravuje granulací α -laktosy monohydrátu vodou nebo roztokem laktosy ve fluidním granulátoru. Během granulace vznikají aglomeráty obsahující α - i β -laktosu, ale na rozdíl od sprejového sušení zde není žádná amorfni laktosa a částice mají méně pravidelný tvar (obr. 1). Velkou výhodou fluidní granulace je získání granulí o nízké hustotě, která zajišťuje pevnější tablety. Obsah β -laktosy je dán množstvím roztoku laktosy použitého ke granulaci. Větší množství roztoku znamená větší podíl β -laktosy, která zajišťuje lepší lisovatelnost a vyšší pevnost tablet. S obsahem β -laktosy se ale také snižuje obsah vody, a proto je obsah β -laktosy limitován tak, aby daná laktosa vyhověla obsahem vody požadavku lékopisu. Anhydrát β -



Obr. 1. Částice granulované laktosy SuperTabu 30GR (zvětšení neuvedeno)⁵



Obr. 2. Částice anhydrátu β -laktosy SuperTabu 22AN (cit.⁵)

laktosy se připravuje válcovým sušením roztoku laktosy nad teplotou 93,5 °C a tímto postupem získaný produkt obsahuje nejvyšší podíl β -laktosy ze všech přímo lisovatelných laktos, konkrétně 75–85 %. Díky méně pravidelnému tvaru částic (obr. 2) má tato laktosa horší sypnost než sprejově sušená laktosa, fragmentaci při lisování podléhá však snadněji než α -laktosa monohydrát a vzniklý větší specifický povrch zajišťuje lepší vazebnost a následně pevnější tablety⁵.

Cílem této práce bylo porovnat energetický profil lisování, pevnost a dobu rozpadu tablet z granulované α -laktosy monohydrátu a bezvodé β -laktosy v závislosti na navýšení koncentrace mazadla stearanu hořečnatého a přidavku mikrokrytalické celulosy k oběma laktosám v poměru celuloza:laktosa 1:3.

Experimentální část

Použité látky

V práci byly použity přímo lisovatelné laktosy, a to granulovaný monohydrát α -laktosy SuperTab[®] 30GR (DMV – Fonterra Excipients, Německo) a anhydrát β -laktosy SuperTab[®] 22AN (DMV – Fonterra Excipients, Německo), dále mikrokrytalické celulosy Avicel[®] PH-112 (FMC Corporation, USA) a Microcel[®] MC-200 (Blanver, Brazílie). Jako mazadlo byl použit stearan hořečnatý (Acros Organics, USA).

Příprava tabletovin

Celkem bylo připraveno 10 tabletovin následujícího složení:

- SuperTab 30GR s 0,5 % a 1 % stearanu hořečnatého,
- SuperTab 22AN s 0,5 % a 1 % stearanu hořečnatého,
- SuperTab 30GR + Microcel MC-200 v poměru 3:1 s 0 %, 0,5 % a 1 % stearanu hořečnatého,
- SuperTab 22AN + Avicel PH-112 v poměru 3:1 s 0 %, 0,5 % a 1 % stearanu hořečnatého.

Směsi byly připraveny mísením v mísící krychli KB 15S (Erweka GmbH, Hausenstamm, Německo). Laktosy se mísily se stearanem hořečnatým 5 min, s mikrokrytalickou celulosou (v poměru 3:1) 5 min. Pokud bylo obsaženo mazadlo ve směsích laktos s mikrokrytalickou celulosou, tak se přidávalo nakonec na dobu 5 min. Rychlost otáčení mísící krychle byla 17 otáček za minutu a množství připravovaných tabletovin 20 g.

Příprava tablet a energetické hodnocení lisovacího procesu

Tablety byly lisovány na materiálovém testovacím zařízení T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell (Zwick GmbH&Co, Ulm, Německo) pomocí speciální matrice s dolním a horním trnem. Z každé tabletoviny bylo lisováno 16 tablet lisovací silou 11 kN. Rychlost lisování byla

40 mm min⁻¹, předzatižení bylo 2 N a rychlost předzatižení 2 mm s⁻¹. Tablety měly cylindrický tvar bez fazet, průměr 13 mm, jejich hmotnost byla 0,5 ± 0,0010 g. Počítačový program testXpert V 9.01 zaznamenával u 10 tablet z každé tabletoviny lisovací proces prostřednictvím záznamu „síla – dráha“ a číselně vyhodnotil energetickou bilanci lisování, tedy jednotlivé typy energií. Jednalo se o energii E_1 , tedy energii spotřebovanou na tření, dále E_2 , což je energie akumulovaná tabletou po vylisování a energii E_3 , tedy energii uvolněnou během dekomprese (obr. 3)⁶. Další vypočítané parametry byly celková energie E_{max} , což je součet všech energií a plasticita Pl spočítaná dle vzorce (1) (cit.⁷):

$$Pl = 100 \cdot E_2 / (E_2 + E_3) \quad (1)$$

Měření pevnosti tablet v tahu

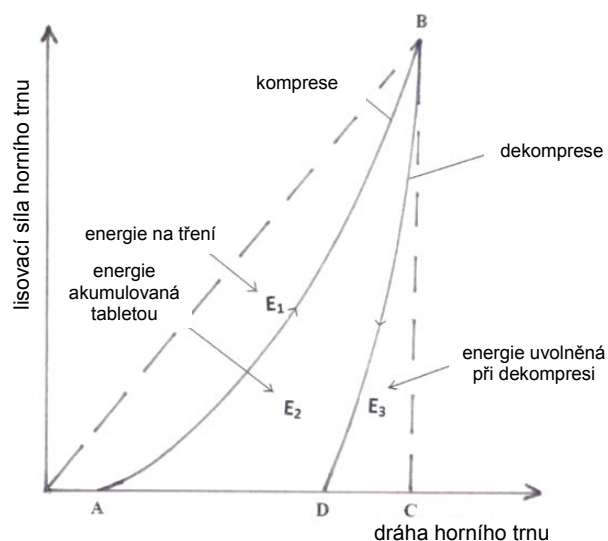
Pevnost tablet v tahu byla měřena vždy u 10 tablet ne dříve než 24 hodin po vylisování. Měření bylo provedeno na Schleunigerově přístroji, který měří průměr a výšku tablet s přesností na 0,01 mm a destrukční sílu v N. Pevnost tablet v tahu byla následně počítána dle vzorce (2) (cit.⁸):

$$P = 2 \cdot F / \pi \cdot d \cdot h \quad (2)$$

kde P je pevnost tablet v tahu v MPa, F je destrukční síla v N, d je průměr tablet v mm, h je výška tablet v mm.

Měření doby rozpadu tablet

Doba rozpadu byla měřena vždy u 6 tablet ne dříve než 24 hodin po vylisování. Měření se provádělo na při-



Obr. 3. Závislost „síla – dráha“ vyjadřující rozložení energií při lisování⁶

stroji pro testování doby rozpadu tablet Erweka ZT 301 (Erweka GmbH, Hausenstamm, Německo) metodou popsanou v Českém lékopise 2009 – Doplnku 2010 (cit.⁹). Test se prováděl bez disků v prostředí čištěné vody temperované na 37 ± 1 °C. Tablety se považovaly za rozpadlé ve chvíli, kdy na síťce trubice nebyl žádný zbytek.

Statistické zpracování výsledků

Experimentálně získané hodnoty pevnosti tablet v tahu a doby rozpadu byly statisticky zpracovány počítačovými programy Excel a Qcexpert. Hodnoty energií a plasticity statisticky zpracoval počítačový program testXpert V 9.01 přímo při lisování. Průměrné hodnoty se směrodatnými odchylkami pevnosti a doby rozpadu tablet byly graficky zpracovány, průměrné hodnoty se směrodatnými odchylkami energií a plasticity byly vloženy do tabulky. V případě nejistoty rozdílu v hodnotách byl použit nepárový t-test na hladině významnosti 0,05.

Výsledky a diskuse

Cílem práce bylo zhodnotit pevnost a dobu rozpadu výlisků ze dvou chemicky odlišných přímo lisovatelných laktos, dále byl hodnocen energetický profil lisování. Studovanými laktosami byl granulovaný α -laktosa monohydrát v podobě firemního produktu SuperTab[®] 30GR a bezvodá β -laktosa ve firemním produktu SuperTab[®] 22AN. Testované parametry se sledovaly v závislosti na navýšení koncentrace mazadla stearanu hořečnatého a přidavku mikrokystalické celulosy k oběma laktosám v poměru 1:3. SuperTab 30GR byl kombinován

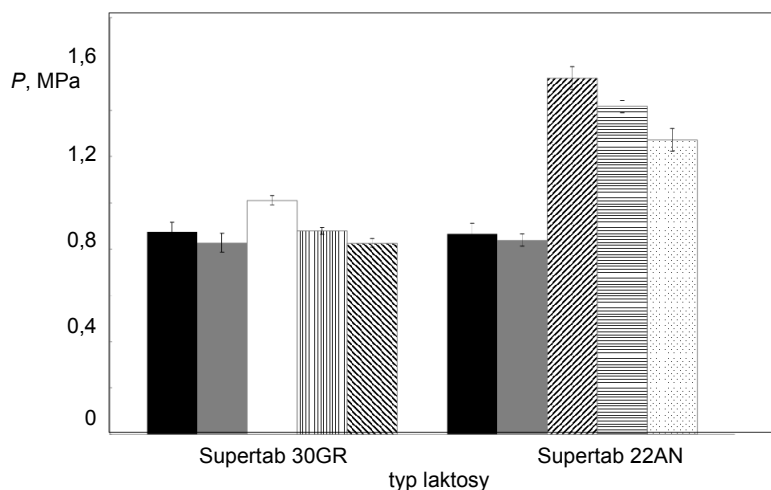
s ohledem na nejbližší distribuci velikosti částic s Microcelem MC-200 (cit.¹⁰), SuperTab 22AN s Avicel PH-112 z důvodu nízkého obsahu vody a použití pro tabletoviny s léčivými složkami citlivými na vlhkost¹¹. Dané procentuální zastoupení laktosy a celulosy bývá v praxi obvyklé, zlepšuje se tak lisovatelnost i rozpad tablet¹². Stearan hořečnatý se přidával v koncentraci 0,5 a 1 %, čistou laktosu nebylo možné lisovat z důvodu vysokého tření a následné nemožnosti vysunutí tablet z matrice. Bez stearanu hořečnatého se lisovaly pouze směsi s mikrokystalickou celulosou, která má sama o sobě mazací účinek a snižuje tření při lisování. Pro lisování byla zvolena lisovací síla 11 kN, neboť pevnost tablet z laktos se při této lisovací síle pohybovala cca uprostřed intervalu optimální pevnosti tablet (0,56–1,11 MPa)¹³.

Výsledky práce jsou shrnuty ve dvou obrázcích a jedné tabulce. Na obr. 4 jsou uvedeny průměrné hodnoty pevnosti tablet v tahu se směrodatnými odchylkami pro všechny testované tabletoviny při lisovací síle 11 kN. Mezi hodnotami pevnosti tablet z obou laktos nebyl prokázán statisticky významný rozdíl, a to v případě přidavku 0,5 % stearanu hořečnatého i přidavku 1 % stearanu hořečnatého. V případě Supertabu 22AN nebyl prokázán statisticky významný rozdíl mezi hodnotami pevnosti tablet s 0,5 % a 1 % stearanu hořečnatého, u tablet ze SuperTabu 30GR statisticky významný rozdíl byl, ale jak je z obrázku patrné, velmi malý. Z tohoto výsledku vyplývá, že granulace i dehydratace α -laktosy monohydrátu v těchto produktech zlepšuje pojivové vlastnosti tak, že získáme tablety o stejné pevnosti. Prakticky jde o zvýšení porozity granulovaného prášku stejně jako u malých agregátů bezvodé laktosy^{1,12}. V důsledku dochází k fragmentaci během lisování, což je hlavní lisovací mechanismus obou laktos, pouze u částic kolem 20 μ m může probíhat

Tabulka I
Hodnoty energií a plasticity při lisovací síle 11 kN

| Tabletovina | E_{\max}^f /J/(s ^g /J/) | E_1^h /J/(s /J/) | E_2^i /J/(s/J/) | E_3^j /J/(s/J/) | Pl^k /%/ (s /%/) |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
| S30 ^a +0,5%st ^b | 19,07 (0,41) | 11,30 (0,4) | 5,57 (0,05) | 2,21 (0,01) | 71,60 (0,14) |
| S30 +1%st | 18,77 (0,23) | 11,08 (0,21) | 5,48 (0,03) | 2,21 (0,01) | 71,28 (0,10) |
| S30+25%MC 200 ^c | 21,46 (0,25) | 12,52 (0,24) | 6,71 (0,05) | 2,24 (0,01) | 74,99 (0,12) |
| S30+25%MC200+0,5%st | 19,76 (0,14) | 11,02 (0,11) | 6,48 (0,04) | 2,26 (0,02) | 74,17 (0,12) |
| S30+25%MC200+1%st | 19,57 (0,16) | 10,92 (0,15) | 6,40 (0,05) | 2,26 (0,02) | 73,88 (0,16) |
| SAN ^d +0,5%st | 12,77 (0,23) | 5,66 (0,20) | 4,91 (0,05) | 2,20 (0,01) | 69,03 (0,23) |
| SAN+1%st | 12,50 (0,16) | 5,62 (0,15) | 4,66 (0,03) | 2,22 (0,01) | 67,72 (0,17) |
| SAN+25%A112 ^e | 19,96 (0,42) | 11,41 (0,42) | 6,45 (0,06) | 2,10 (0,02) | 75,41 (0,23) |
| SAN+25%A112+0,5%st | 17,90 (0,21) | 9,48 (0,15) | 6,23 (0,08) | 2,19 (0,02) | 73,97 (0,27) |
| SAN+25%A112+1%st | 17,67 (0,26) | 9,36 (0,25) | 6,12 (0,04) | 2,19 (0,02) | 73,64 (0,26) |

^a SuperTab 30GR; ^b stearan hořečnatý; ^c Microcel MC – 200; ^d SuperTab 22AN; ^e Avicel PH – 112; ^f celková energie; ^g směrodatná odchylka; ^h energie na tření; ⁱ energie akumulovaná tabletou při lisování; ^j energie dekomprese; ^k plasticita

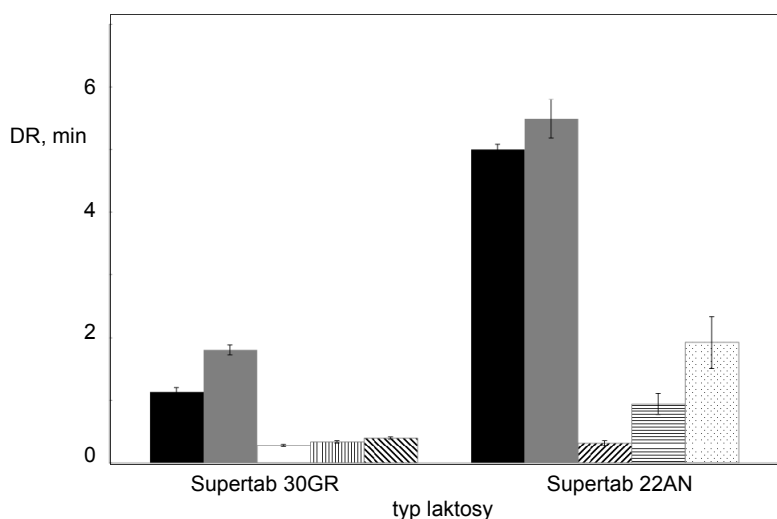


Obr. 4. Pevnost tablet v tahu při lisovací síle 11 kN; P - pevnost tablet v tahu; st – stearan hořečnatý;

■ 0,5% st ■ 1% st □ 25% Microcel MC-200
 □ 25% Microcel MC-200 + 0,5% st □ 25% Microcel MC-200 + 1% st □ 25% Avicel PH 112
 □ 25% Avicel PH 112 + 0,5% st □ 25% Avicel PH 112 + 1% st

plastická deformace. Z tohoto důvodu nedochází u laktos vlivem přidavku mazadla k snížení pevnosti tablet^{1,14,15}. V případě SuperTabu 30GR zlepšuje lisovatelnost také skutečnost, že látka obsahuje cca 12 % β -laktosy, která se nachází na povrchu granulí. Ta podléhá lépe fragmentaci než α -laktosa monohydrát a vytváří tak větší intergranulární vazebnou plochu. Tento obsah β -laktosy zajišťuje i lepší lisovatelnost v porovnání se starším produktem aglomerované laktosy Tablettosou, která obsahuje jen 3 % β -laktosy¹. Přidávkem mikrokrytalické

celulosy došlo k navýšení pevnosti tablet z obou laktos, méně v případě SuperTabu 30GR, ke kterému byla přidána mikrokrytalická celulosu s větší velikostí částic Microcel MC-200. Přidávkem Avicelu PH-112 k SuperTabu 22AN došlo k mnohem výraznějšímu navýšení pevnosti tablet a to z důvodu menší velikosti částí mikrokrytalické celulosy. Pevnost tablet ze směsi laktos s mikrokrytalickou celulosou klesla po přidavku stearanu hořečnatého z důvodu plastické deformace mikrokrytalické celulosy během lisování^{14,15}.



Obr. 5. Doba rozpadu tablet při lisovací síle 11 kN; DR – doba rozpadu tablet; st – stearan hořečnatý

■ 0,5% st ■ 1% st □ 25% Microcel MC-200
 □ 25% Microcel MC-200 + 0,5% st □ 25% Microcel MC-200 + 1% st □ 25% Avicel PH 112
 □ 25% Avicel PH 112 + 0,5% st □ 25% Avicel PH 112 + 1% st

Na obr. 5 je uvedena doba rozpadu tablet ze studovaných tabletovin při lisovací síle 11 kN. Výrazně delší dobu rozpadu měly tablety ze SuperTabu 22AN. Tato skutečnost je způsobena precipitací rozpuštěného anhydrátu α -laktosy během penetrace vody do výlisku, tohoto anhydrátu je v látce cca 20 % (cit.¹). Navýšení koncentrace stearanu hořečnatého prodloužilo dobu rozpadu tablet z obou laktos díky jeho hydrofobitě. Mikrokrystalická celulosa působila v tabletách jako rozvolňovač, doba rozpadu tablet se výrazně zkrátila a v podstatě vyrovnala. Po přidání stearanu hořečnatého se lehce prodloužila v případě SuperTabu 30GR, více pak v případě SuperTabu 22AN.

Během lisování tablet se hodnotil také energetický průběh lisovacího procesu. Hodnotila se energie na tření (E_1), energie akumulovaná tabletou po vylisování (E_2), energie dekomprese (E_3), celková energie ($E_{\max} = E_1 + E_2 + E_3$) a plasticita (PI). Všechny tyto hodnoty shrnuje tabulka I. Z výsledků je patrné, že celková energie byla vyšší vždy u tabletovin se SuperTabem 30GR a tato skutečnost je dána především vyššími hodnotami energie na tření (E_1), přičemž v případě samotných laktos se stearanem hořečnatým jsou hodnoty oproti SuperTabu 22AN až dvojnásobné. Hodnoty E_2 byly také vyšší pro SuperTab 30GR, ale po přidání mikrokrystalické celulosy se rozdíl snížil, stejně jako v případě E_1 . V energiích dekomprese E_3 nebyly v rámci obou laktos výraznější rozdíly. Vyšší hodnoty plasticity byly v případě laktos pouze se stearanem u SuperTabu 30GR. Po přidání mikrokrystalické celulosy se plasticita v případě obou laktos logicky zvýšila, neboť mikrokrystalická celulosa je plasticky deformovatelná. Výrazněji se tak stalo v případě SuperTabu 22AN, čímž se hodnoty plasticit ve směsích s oběma laktosami velmi přiblížily. Přídavek stearanu hořečnatého všechny energie, vyjma energie dekomprese, a plasticitu lehce snižoval.

Práce vznikla za podpory výzkumného záměru 0021620822 a díky firmám DMV – Fonterra Excipients, FMC Corporation a Blanver, které poskytly vzorky testovaných suchých pojiv.

LITERATURA

1. Bolhuis G. K., de Waard H., v knize: *Pharmaceutical Powder Compaction Technology* (Celik M., ed.), kap. 8, 2. vyd. Informa Healthcare, Londýn 2011.
2. Carlin B. A. C., v knize: *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (Augsburger L. L., Hoag S. W., ed.), sv. II, kap. 5, 3. vyd. Informa Healthcare USA, New York 2008.
3. Seilerová L., Brusová H., Kratochvíl B.: *Chem. Listy* 105, 438 (2011).
4. Kibbe A. H., v knize: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, (Kibbe A. H., ed.), 3. vyd., str. 276. Ame-

rican Pharmaceutical Association, Washington and Pharmaceutical Press, London 2000.

5. DMV-Fonterra Excipients: Directly compressible lactose. Firemní literatura. <http://www.dmv-fonterra-excipients.com/products/directly-compressible-lactose.aspx>, staženo 17. března 2010.
6. Ragnarsson G., v knize: *Pharmaceutical Powder Compaction Technology* (Alderborn G., Nyström Ch., ed.), kap. 4. Marcel Dekker, New York 1996.
7. Stamm A., Mathis C.: *Acta Pharm. Technol. Suppl* 1 7 (1976).
8. Fell J. T., Newton J. M.: *J. Pharm. Sci.* 59, 688 (1970).
9. Český lékopis 2009 – Doplněk 2010, Grada Publishing, Praha 2010.
10. Blanver: Microcel. Technický bulletin MC-22, January 2005.
11. FMC BioPolymer: Avicel. Firemní literatura. <http://www.fmcbiopolymer.com/Pharmaceutical/Products/Avicelforsoliddoseforms.aspx>, staženo 27.10. 2011.
12. Bolhuis G. K., Chowhan Z. T., v knize: *Pharmaceutical Powder Compaction Technology* (Alderborn G., Nyström Ch. ed.), kap. 14. Marcel Dekker, New York 1996.
13. Belousov V. A.: *Chim. Farm. Ž.* 10, 105 (1976).
14. Bolhuis G. K., Hölzer A. W., v knize: *Pharmaceutical Powder Compaction Technology* (Celik M., ed.), kap. 9, 2. vyd. Informa Healthcare, Londýn 2011.
15. Jarosz P. J., Parrot E. L.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 10, 259 (1984).

J. Mužíková, M. Neprašová and H. Faschingbauer
(Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Charles University, Hradec Králové): **Agglomerated α -Lactose Monohydrate and Anhydrous β -Lactose in Direct Compression of Tablets**

Tensile strength and disintegration time of tablets from agglomerated α -lactose monohydrate or anhydrous β -lactose as well as the energy profile of compression (at 11 kN) were evaluated in dependence on the lubricant (Mg stearate) concentration and an addition of microcrystalline cellulose (25 %). No statistically significant differences were found between the corresponding values of tensile strength for tablets from both lactoses. Microcrystalline cellulose increased the strength, shortened the disintegration times and markedly decreased the differences in compression energies and plasticity of both types of tablets. Mg stearate prolonged the disintegration times and markedly decreased the tablet strength only in the presence of microcrystalline cellulose. The disintegration times were markedly longer for the tablets from anhydrous β -lactose. The total energy of compression and plasticity were higher for agglomerated α -lactose monohydrate tablets.