

## LABORATORNÍ PŘÍSTROJE A POSTUPY

### INTEGRITA FILMOVĚ POTAHOVANÝCH TABLET DEDUKOVANÁ Z PROPUSTNOSTI PRO PLYNY

MARTIN VESELÝ, PAVEL ČAPEK, PETRA  
DIBLÍKOVÁ, ANDREA HÖFEROVÁ a PETR  
ZÁMOSTNÝ

*Ústav organické technologie, Vysoká škola chemicko-  
technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6  
veselyr@vscht.cz*

Došlo 19.6.14, přijato 7.11.14.

Klíčová slova: potahované tablety, tok plynu pórovitou  
látkou, stabilita léčiv

#### Úvod

Potahované tablety jsou velmi rozšířenou lékovou formou. Filmový potah plní řadu funkcí, od estetických (maskování chuti, zlepšení vzhledu a identifikace), přes technologické (zlepšení mechanické odolnosti a stability), až po terapeutické (řízené uvolňování). Filmově potahované tablety se vyrábí nanesením tenké vrstvy polymeru – obvykle ve formě vodné disperze – na tzv. jádro tablety.

Formulace potahového materiálu a podmínky v potahovacím aparátu mohou výrazně ovlivnit vlastnosti potahové vrstvy. Kvalita filmového potahu se běžně hodnotí některou z mikroskopických metod<sup>1–3</sup>, které sice poskytnou dobrou představu o povrchu jako takovém, avšak jejich nevýhodou je skutečnost, že s rostoucím zvětšením se výrazně snižuje plocha, ze které se informace získává. Přitom porozita jádra obalované tablety je typicky mnohem vyšší než porozita potahu, takže i jediný lokální mikroskopický defekt v potahu zpřístupní v podstatě celý objem jádra tablety plynům z okolního prostředí. Běžné gravimetrické metody hodnocení oděru včetně poměrně náročné dynamické mechanické analýzy také neposkytují jednoznačnou informaci o celistvosti potahu, jelikož hmotnostní úbytek tablety a změna jejích mechanických vlastností nemusí přesně korelovat s propustností potahu.

V souvislosti s výše uvedenými skutečnostmi se objevují snahy hodnotit ochrannou funkci filmové vrstvy přímými metodami. Celkovou charakterizaci jak jádra tablety, tak jeho potahu umožňuje např. rentgenová počítačová mikrotomografie poskytující kompletní strukturální informaci zkoumané tablety<sup>4</sup>. Pro hodnocení kvality potahů lze

s úspěchem využít i měření propustnosti potahového filmu pro vodní páru a kyslík<sup>1,5</sup>. Například pro studium propustnosti potahové vrstvy pro vodní páru se v poslední době využívá metody dynamické sorpce par<sup>6</sup>, která napodobuje prostředí s velmi vysokou relativní vlhkostí.

Dle našeho názoru se dosud ve farmaceutické praxi neuplatnilo hodnocení celistvosti připraveného potahu pomocí měření jeho propustnosti pro nereaktivní a neadsorbující se čisté plyny, jaké se např. používá pro pórovité látky typu adsorbentů, katalyzátorů, filtrů, hornin apod. Měření je založeno na pozorování opakovaných relaxací rozdílů tlaku plynu mezi podstavami válcové tablety, jejíž plášť je utěsněn v nepropustné přepážce. Takovou kvazistacionární metodu měření permeability pórovitých materiálů aplikoval Fott a Petrini<sup>7</sup> a následně byla např. využita i v pracích Čapka a spol.<sup>8–10</sup>. Aplikace inertních plynů, jako např. dusíku, argonu nebo helia, je výhodná, neboť nenarušuje strukturu tablety. Další výhodou této metody je snadné nasycení pórovitého prostředí vybraným plynem, které spočívá pouze v dostatečně dlouhém vedení plynu tabletou. Nasycení pórů inertní kapalinou je totiž mnohem obtížnější v důsledku tvorby dvoufázového systému plyn – kapalina v pórech a možné zadržení plynu. Tok plynu póry je také mnohem rychlejší než u kapaliny, což u málo propustných tablet skýtá výhodu rychlého hodnocení.

Práce nastiňuje možnosti použití kvazistacionárního toku plynů pórovitým prostředím pro hodnocení nových formulací potahů u potahovaných tablet, zejména k hodnocení celkové integrity připraveného potahu. Měření propustnosti je v práci dále využito k hodnocení vlivu délky trvání konstantního mechanického namáhání na celistvost připraveného potahu, tj. jak dlouho musí být potažená tableta vystavena mechanickému namáhání, aby došlo k porušení její celistvosti a tím i zvýšení její propustnosti pro plyny.

#### Experimentální část

##### Materiály, složení a příprava tablet

Jako modelová směs pro lisování tablet byl zvolen fluidně sušený granulát obsahující léčivou látku valsartan (46 hm.%), hydrochlorthiazid (7 %) a pomocné látky (47 %). Z granulátu byla připravena válcová jádra tablet s hmotností  $\approx 350$  mg, která byla následně potahována komerční potahovou soustavou Opadry® OY-L-28900 (36 hm.% monohydrátu laktosy) a alternativní potahovou formulací, která byla připravena ve třech variantách označených jako NP-A, NP-B a NP-C a které se lišily hmotnostními zlomky monohydrátu laktosy: 0,135, 0,386 a 0,485.

Detailní popis připravených tablet, a to jak z pohledu složení i metodiky potahování je uveden v elektronickém

dotatku článku ([http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2015\\_01\\_51-54.pdf](http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2015_01_51-54.pdf)).

### Mechanické namáhání tablet

Mechanické namáhání tablet bylo provedeno v rotátoru SB3 Stuart, který byl upraven vložением hliníkové přepážky. Takto upravený aparát zajišťoval reprodukovatelné poškození připravených potahů. Rotátor pracoval s frekvencí 30 otáček za minutu při sklonu bubínku  $60^\circ$ . Do bubnu přístroje bylo vloženo deset tablet, z čehož devět byly jasně označené placebo tablety. Desátá byla testovaná tableta.

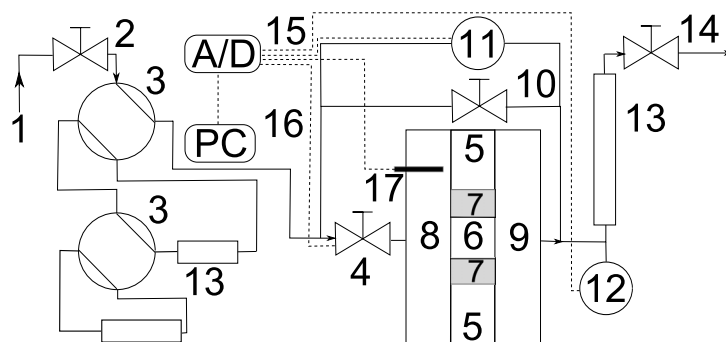
### Permeační aparatura

Propustnost tablet byla měřena na aparatuře vlastní konstrukce, viz obr. 1. Aparatura obsahuje permeační celou, tlakové nádoby pro akumulaci plynů na obou stranách pórovité válcové tablety, sadu kohoutů a ventilů, dva tlakové převodníky, analogově-digitální převodník a osobní počítač. Permeační cela se skládá ze třech dílů, které jsou spojeny šroubovými spoji. V obou okrajových dílech jsou mělká válcová vybrání **8** a **9** zajišťující přístup plynu k podstavám tablety. Zkoumaná válcová tableta **6** se po rozebrání cely a vyjmutí středního dílu vkládá do nepropustné přepážky **5**, ve které je utěsněna pomocí hadičky ze silikonového kaučuku **7**. Střední díl cely, tj. nepropustná přepážka s pórovitou tabletou, rozděluje aparaturu na dvě části o objemech  $V_1$  a  $V_2$ . Objem každé komory je vždy tvořen spojovacím potrubím a tlakovými lahvemi **12** zvětšujícími objem komory. Objem  $V_1$  lze v závislosti na míře propustnosti zkoumané tablety nastavit pomocí dvojice čtyřcestných kohoutů **3** tak, aby celkový čas potřebný k relaxaci vytvořené tlakové výchylky byl dostatečně dlouhý k zaznamenání dostatečného počtu experimentálních dat a zároveň nebyl zbytečně časově náročný. Při nastavování žádaného celkového tlaku v aparatuře jsou kohouty **4** a **10** otevřeny. Vypouštěcí ventil **14** je uzavřen. Poté lze

otevřít napouštěcí ventil **2** a na obrazovce osobního počítače **16** pozorovat aktuální hodnotu celkového tlaku v aparatuře. Při dosažení žádané úrovně celkového tlaku se uzavře napouštěcí ventil **2** a poté se uzavřou oba kohouty **4** a **10**. Následným otevřením napouštěcího ventilu **2** se nastaví žádaná velikost tlakové výchylky mezi komorami, jejíž aktuální hodnota je opět zobrazena na obrazovce počítače **16**. Nyní lze experiment zahájit otevřením kohoutu **4**, které je zaznamenáno počítačem **16** a které je považováno za začátek experimentu. Objemy vybrání komory **8** a spojovacího potrubí mezi kohoutem **4** a celou by měly být co nejmenší, aby při zahájení experimentu došlo k co nejmenšímu poklesu tlaku po otevření kohoutu **4** a k rychlému vyrovnání tlaku mezi akumulacími nádobami **13** a levou stranou cely.

Průběh tlakového rozdílu mezi komorami, celkového tlaku v komoře, polohy kohoutu **4** a teploty byl po digitalizaci analogového signálu **15** zaznamenáván počítačem. K aparatuře je za vypouštěcí ventil **14** připojena vývěva, která umožňuje v případě potřeby měření i za podtlaku. Volba je závislá na střední velikosti pórů: pro úzké póry je vhodnější vyšší tlak, zatímco pro širší je lepší pracovat za nízkého tlaku. To je dáno závislostí intenzity toku na tlaku a velikosti pórů: čím je tlak nebo velikost pórů větší, tím větší je intenzita toku. Protože střední velikost pórů je dána volbou pórovité látky, nastavením středního tlaku v tabletě lze tedy dosáhnout vhodné intenzity toku. Následně je tlakový rozdíl vyrovnán za takovou dobu, která je z technického hlediska přijatelná. Před každým experimentem je nutné zajistit, aby byl v celé aparatuře pouze jeden zvolený plyn. Tuto podmínku lze snadno splnit pečlivým utěsněním aparatury a opakovaným napouštěním a vypouštěním aparatury vybraným plynem.

Při provádění testu je z vysokotlaké strany permeační cely dostupná pouze kruhová plocha potažená polovinou tablety. Plášť tablety je obepínán pryžovým těsněním a nemůže přes něj docházet k toku plynu. Čelní kruhová plocha nepotažená polovinou tablety je umístěna směrem do nízkotlaké části cely. Plyn tedy teče jednou vrstvou pota-



Obr. 1. Schéma permeační aparatury. 1, tlaková láhev s měřicím plynem; 2, ventil; 3, čtyřcestné kohouty k nastavení škálovatelného objemu  $V_i$ ; 4, kohout; 5, kovová přepážka s kruhovým otvorem; 6, tableta; 7, silikonové těsnění; 8, komora permeační cely; 9, komora permeační cely; 10, kohout; 11, diferenční tlakový snímač; 12, tlakový snímač celkového tlaku; 13, nádoby zvětšující objem komor  $V_1$  a  $V_2$ ; 14, ventil; 15, A/D převodník; 16, osobní počítač; 17, termočlánek. Plně čáry značí potrubí, zatímco čerchované čáry značí elektrické vodiče

hu, dále přes rozhraní potah – jádro a jádrem tablety.

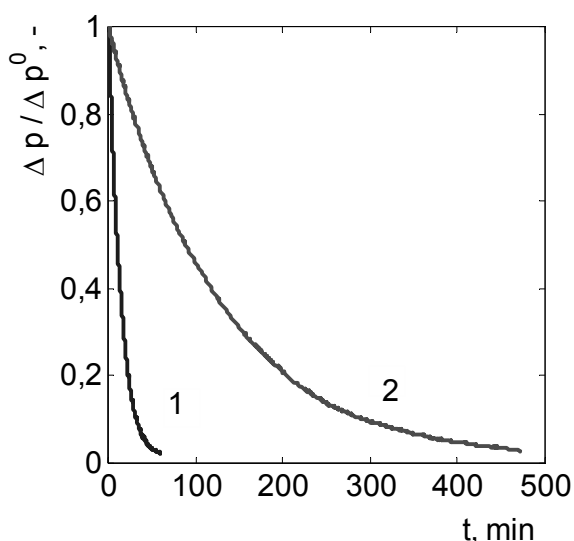
Kvůli přímému porovnání propustnosti byly všechny experimenty provedeny s plynným dusíkem při stejném počátečním tlaku 290 kPa v celé aparatuře a při teplotě 23 °C. Po ustavení těchto podmínek byl napuštěním dusíku do tlakových lahví 13 vlevo od kohoutu 4 vytvořen počáteční tlakový rozdíl  $\Delta P^0 \approx 10$  kPa vůči pravé části aparatury o objemu  $V_2$ . Otevřením kohoutu 4 byl zahájen tok dusíku pórovitou tabletou. Záznam časového vývoje tlakové výchylky mezi komorami  $\Delta P(t)$  byl ukončen v okamžiku, kdy tlaková výchylka klesla pod 100 Pa, tj.  $\Delta P^0/100$ .

## Výsledky a diskuse

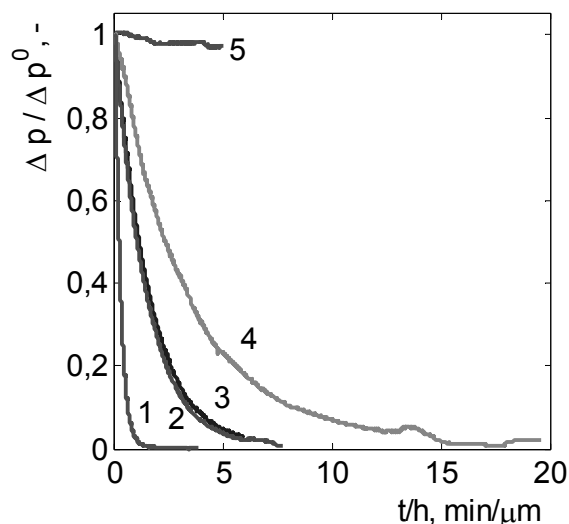
### Vliv filmového potahu na propustnost tablet

Přímým pozorováním rychlosti zániku tlakového rozdílu lze odhadnout velikost odporu pórovitého materiálu k toku plynu. Čím rychleji zanikne tlakový rozdíl, tím propustnější je studovaný materiál. Pro rychlé hodnocení lze například srovnávat čas nutný pro dosažení tlakového rozdílu, který tvoří jednu setinu počátečního rozdílu. Srovnáním rychlosti relaxace pro jádro tablety a následně pro stejné jádro, které bylo potaženo komerčním filmovým potahem Opadry®, bylo dokázáno, že hlavní odpor proti toku plynu je právě v tenké vrstvě filmového potahu s tloušťkou  $h$  (obr. 2). Soustředění odporu k prostupu hmoty ve vrstvě potahu je nutná podmínka pro citlivost metody k změnám kvality potahu.

Vliv různé tloušťky potahu na vyhodnocení propustnosti lze částečně korigovat dělením času tloušťkou pota-



Obr. 2. Porovnání délky relaxace u nepotaženého jádra a potaženého tablety. (1) nepotažené jádro, (2) stejné jádro po nanesení potahu Opadry



Obr. 3. Vliv proměnného složení potahovaného materiálu na relaxaci tlakové výchylky. (1) potah NP C, (2) potah Opadry tableta 1, (3) potah Opadry tableta 2, (4) potah NP B, (5) potah NP A

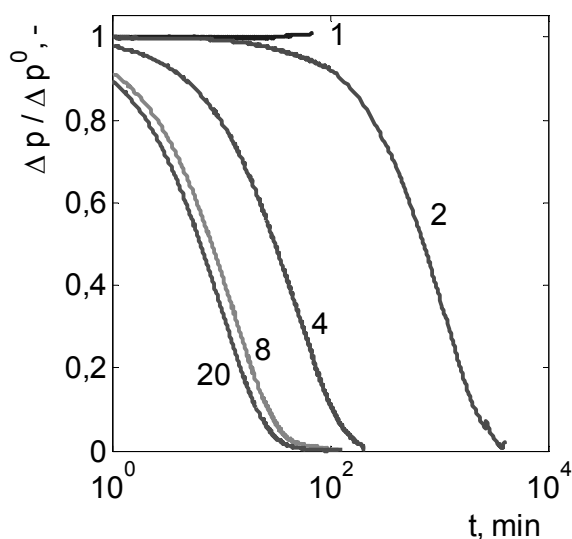
hu, která se měnila v mezích 60–90  $\mu\text{m}$ . Korekci dochází ke sjednocení vývoje tlakové výchylky na modifikované časové souřadnici a tím i k zamezení vlivu omezeně reprodukovatelné přípravy potahu na výsledky.

### Citlivost měření ke změně složení filmového potahu

Časová závislost tlakové výchylky prokázala trend, kdy se stoupajícím obsahem laktosy propustnost pro plyny rostla (obr. 3). To je v souladu s předpokladem, že potahy s vyšším obsahem laktosy jsou křehčí a snadněji u nich může docházet ke vzniku mikrotrhlin již během samotné výroby. Pro následující studii vlivu délky mechanického stresu na propustnost tablet byl zvolen nejméně propustný filmový potah NP A.

### Vliv délky mechanického namáhání na propustnost filmového potahu

Vzhledem k nedestruktivnosti měření propustnosti čistým plynem byla zvolena strategie opakovaného měření propustnosti a mechanického namáhání v přístroji na realizaci oděrového testu. Měření propustnosti bylo realizováno před započítím oděru a poté po 1, 2, 4, 8 a 20 min od započítání odírání. Z důvodu velkého časového rozdílu v délce trvání relaxace vytvořené tlakové výchylky je časová osa zobrazena v logaritmických souřadnicích (obr. 4). Z těchto průběhů je dobře patrná velká změna propustnosti mezi druhou a čtvrtou minutou trvání testu. V této době tedy došlo k významnějšímu narušení celistvosti potahu a tím i k částečné ztrátě funkce potahu.



Obr. 4. Vliv délky trvání mechanického namáhání na propustnost potahované tablety NP A. Čísla u křivek udávají délku trvání namáhání v minutách

Při dostatečně dlouhém trvání mechanického namáhání působícího na potažené tablety dochází k tak významnému narušení celistvosti potahu, že se propustnost takové potažené tablety shoduje s propustností samotného jádra, a tedy lze silně pochybovat o trvajícím ochranném vlivu potahu na jádro tablety.

## Závěr

Měření propustnosti umožňuje nedestruktivně, levně a s vysokou mírou reprodukovatelnosti odhalit chyby v celistvosti potahu a ohodnotit vliv různého složení potahovaného materiálu na změnu propustnosti vůči nepotažené tabletě. Nezanedbatelná je i výhodnost sledování propustnosti konkrétní tablety po každé z operací, tj. po lisování, potahování a mechanickém namáhání. Ve srovnání s tradičními technikami, jako je mikroskopické hodnocení nebo úbytek hmotnosti při oděru, dokáže popsání metoda odhalit bodové poškození potahu tablety, které zpravidla zlepšuje přístupnost jádra tablety pro pronikající plyny. Měřený parametr je tedy v přímé souvislosti se sledovanou charakteristikou – schopností potahu ochránit jádro před vstupem plynů, a proto je výsledky možné interpretovat

jako míru, v jaké potah tablety plní jednu ze svých základních funkcí. Nezbytná podmínka úspěšného nasazení metody, kterou je mnohem větší propustnost jádra tablety než potahu, bývá u farmaceutických tablet bezpečně splněna, a proto nepředstavuje překážku pro použití popisované metodiky.

Internetová verze této práce obsahuje dodatek. Pro vyhledání plné verze článku je třeba otevřít webovou stránku Chemických listů ([http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2015\\_01\\_51-54.pdf](http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2015_01_51-54.pdf)).

## LITERATURA

1. Felton L. A.: AAPS PharmSciTech 8, E1 (2007).
2. Mouget Y., Gosselin P., Tourigny M., Bechard S.: Am. Lab. 35, 20 (2003).
3. Cahyadi C., Heng P. W. S., Chan L. W.: AAPS PharmSciTech 12, 119 (2011).
4. Hancock B., Mullarney M.: Pharm. Technol. 29, 92 (2005).
5. Maekawa H., Takeda T., Noda K., Tsutsumi K.: Yakuzaijaku 37, 8 (1977).
6. Mwesigwa E., Basit A. W., Buckton G.: J. Pharm. Sci. 97, 4433 (2008).
7. Fott P., Petrini G.: Appl. Catal. 2, 367 (1982).
8. Čapek P., Hejtmánek V., Šolcová O.: Chem. Eng. J. 81, 281 (2001).
9. Čapek P., Hejtmánek V., Kolafa J., Brabec L.: Transp. Porous Media 88, 87 (2011).
10. Čapek P., Veselý M., Hejtmánek V.: Chem. Eng. Sci. 118, 192 (2014).

**M. Veselý, P. Čapek, P. Diblíková, A. Höferová, and P. Zámotný** (Department of Organic Technology, Institute of Chemical Technology, Prague): **Integrity of Film-Coated Tablets Deduced from Permeability to Gases**

The integrity of film-coated tablets may be a crucial factor for their long-term stability as well as for their desirable action in the digestive tract. Consequently, non-destructive and sensitive tests are very important for quality control of the film-coated tablets. The quasi-stationary permeation of inert gases through the tablets was proposed as a new fast and inexpensive test of the integrity of film-coated tablets. Using the commercial coating material Opadry® and alternative coating materials, the sensitivity to the test of the coating composition and to local damage of the tablets by mechanical stress was demonstrated.

## Dodatek

### Detailní popis složení a přípravy tablet

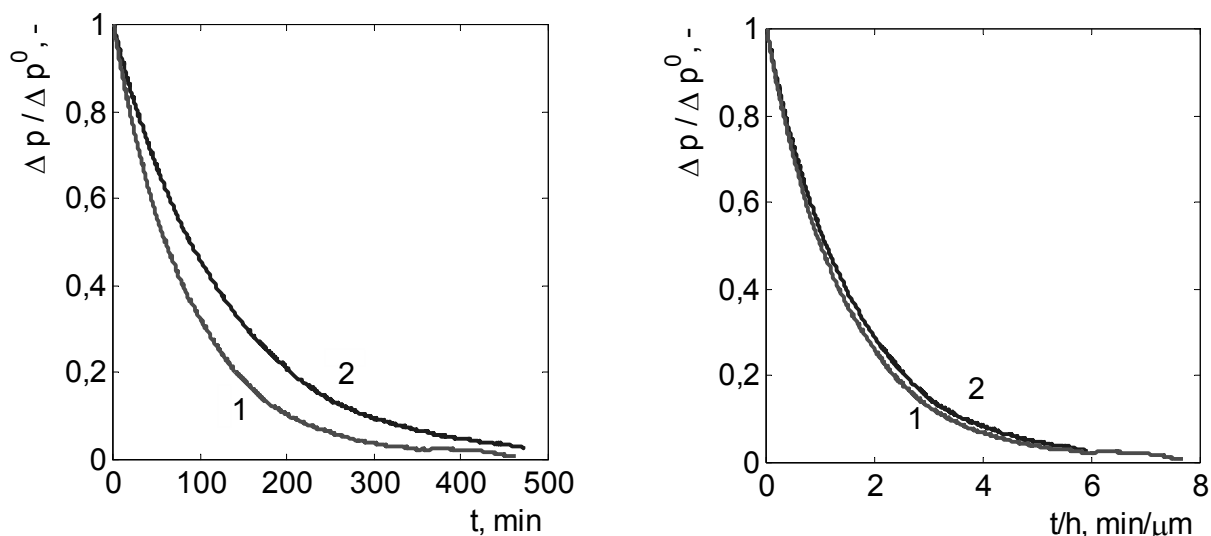
Jako modelová směs pro lisování tablet byl zvolen fluidně sušený granulát obsahující API valsartan (46 hm.%) a hydrochlorthiazid (7 %) a pomocné látky (47 %). Ty byly zastoupené mikrokrystalickou celulosou, sorbitolem, uhličitanem hořečnatým, předželovaným kuříčným škrobem, polyvinylpyrolidonem, stearylformátem sodným, laurylsulfátem sodným, krospondonem a koloidním oxidem křemičitým. Z granulátu byla připravena válcová jádra tablet na laboratorním lisu Specac Manual Press 5 Ton vybaveném lisovací maticí s vrtáním o průměru 10 mm a plochými trny. Lisování bylo provedeno lisovacím tlakem 77 MPa, který byl udržován po dobu jedné minuty. Jádra tablet s hmotností  $\approx 350$  mg mohla být následně potahována.

K potahování jader byla použita komerční potahová soustava Opadry® OY-L-28900, obsahující monohydrát laktosy (36 %), hypromelosu 15 cp (hydroxypropyl methylcelulosa), oxid titaničitý (E-171), Makrogol 400 a přídavek barviv žlutého a hnědého oxidu železa. Jako alternativní potahový materiál (NP) byla použita formulace obsahující mastek, Methocel E5 (obsahuje z větší části methylcelulosu a dále hydroxypropyl methylcelulosu), monohydrát laktosy, Makrogol 6000 a přídavek barviv. Alternativní formulace byla připravena ve třech variantách označených jako NP-A, NP-B a NP-C, které se lišily hmotnostními zlomky monohydrátu laktosy: 0,135, 0,386 a 0,485.

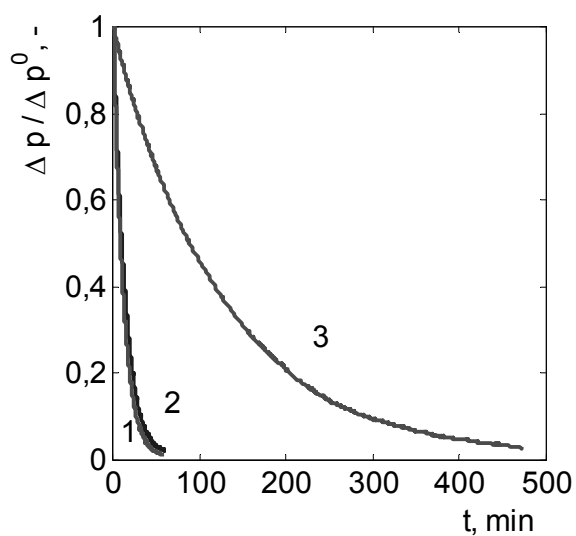
Při přípravě potahu Opadry® bylo zahřáto na 30 °C potřebné množství vody, ve kterém bylo následně za stálého míchání rozptýleno vypočtené množství směsi Opadry. Směs se nechala 15 min homogenizovat při dané teplotě na magnetické míchačce. Poté do ní byla přidána voda, ve které bylo rozmícháno dané množství barviv. U alternativního potahového materiálu byla voda zahřáta na 60 °C a za stálého míchání se k ní přidal Makrogol 6000. Po jeho úplném rozpuštění byl přidán Methocel E5. Směs se homogenizovala po dobu 15 min a následně se nechala vychladnout na okolní teplotu. Dále byl v čisté vodě rozptýlen mastek, monohydrát laktosy a barviva. Obě části spolu byly smíchány a promíchávány dalších 15 min.

Byl vyvinut následující způsob potahování jednotlivých tablet, spočívající v:

1. uchycení válcové tablety v adaptéru ze silikonové hadičky o délce přibližně 100 mm tak, že z hadičky vyčnívá jedna kruhová čelní plocha tablety a alespoň 3 mm vysoká část jejího pláště,
2. upevnění adaptéru s tabletou vertikálně tak, aby volná čelní plocha tablety směřovala vzhůru,
3. přivedení proudu horkého vzduchu k tabletě prostřednictvím horkovzdušné pistole s výstupní teplotou vzduchu 110 °C, jejíž ústí bylo umístěno 100 mm horizontálně od tablety,
4. postříkání tablety potahovou soustavou pomocí skleněného rozprašovacího zařízení (Aldrich® flask-type sprayer), připojeného na tlakový vzduch za současného sušení v proudu horkého vzduchu.



Obr. 5. Srovnání propustnosti dvou stejných potahů Opadry lišících se v tloušťce. (1)  $h = 40 \mu\text{m}$ , (2)  $h = 70 \mu\text{m}$ . Vlevo: časový vývoj relaxace tlakové vychylky. Vpravo: stejná závislost se zavedením korekce na tloušťku potahu



Obr. 6. Vliv mechanického namáhání trvajícího 20 minut na propustnost potahovaných tablet u potahu Opadry. (1) propustnost po 20 min testu, (2) tableta s nanesenou vrstvou potahu, (3) jádro tablety před nanesením potahového materiálu Opadry

Množství naneseného potahu bylo zjišťováno stejným způsobem jako v průmyslové praxi. Tableta byla přesně zvážena před potahování a po něm. Rozdíl hmotnosti tablety před a po potahování je zde uvažován jako hmotnost potahu (7–10 mg). Je nutné poznamenat, že při tomto postupu se potáhne pouze polovina tablety, jelikož část, která je skrytá v adaptéru, není vystavena postříku potahovacím médiem. Pro účely hodnocení vlastností potahu je to však vyhovující, neboť laboratorně připravená tableta je reprezentací potahového materiálu naneseného na rovinném podkladu.