

NOVÁ SMĚSNÁ SUCHÁ POJIVA NA BÁZI LAKTOSY V PŘÍMÉM LISOVÁNÍ TABLET

JITKA MUŽÍKOVÁ a KATEŘINA HOLUBOVÁ

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

Došlo 13.6.12, přepracováno 19.10.12, přijato 25.10.12.

Klíčová slova: směsná suchá pojiva, LubriTose SD, LubriTose AN, pevnost tablet v tahu, doba rozpadu tablet, energetický profil lisování

Úvod

Suchá pojiva jsou pomocné látky, které umožňují přímé lisování tablet bez předchozí granulace. Na tyto látky, které mají funkci plniva i pojiva, jsou kladeny vysoké požadavky především z hlediska jejich sypanosti a lisovatelnosti. Žádné suché pojivo není v těchto parametrech zcela ideální, proto se neustále hledají cesty, jak tyto pomocné látky vylepšit. Jedná se především o fyzikální úpravy anebo se látky kombinují. Látky se mohou kombinovat pouze jednoduchým smísením, ale také tzv. „co-processingem“ neboli spolupracováním. Touto metodou vznikají směsná suchá pojiva¹. Při přípravě těchto látek, která může probíhat např. sprejovým sušením, se inkorporuje jedna látka do částicové struktury jiné látky, čímž dochází k fyzikálním změnám bez chemické přeměny a zlepšují se fyzikálně-mechanické vlastnosti, v tomto případě vhodné pro přímé lisování tablet². Cílem celého procesu je tedy získat látku, která vyzdvihuje pozitivní vlastnosti a potlačuje negativní vlastnosti jejich individuálních složek anebo látku multifunkční³. Jednou ze základních pomocných látek pro výrobu tablet je laktosa. Laktosa ve formě α -monohydrátu se upravuje pro přímé lisování sprejovým sušením, aglomerací, dehydratací, ale i kombinací s jinými suchými pojivy právě do směsného produktu⁴. Starší směsné produkty na bázi laktosy jsou Ludipress[®] (93,4 % α -laktosy monohydrátu, 3,2 % polyvinylpyrrolidonu, 3,4 % krospondonu)^{3,5}, Cellactose[®] (75 % α -laktosy monohydrátu, 25 % práškové celulosy)^{3,5}, MicrocelLac[®] 100 (75 % α -laktosy monohydrátu, 25 % mikrokrystalické celulosy)⁶, Pharmatose[®] DCL 40 (95 % bezvodé β -laktosy, 5 % laktitolu)⁵ a StarLac[®] 100 (85 % α -laktosy monohydrátu, 15 % kukuřičného škrobu)⁶. Kromě Ludipressu se vždy jedná o spojení dvou suchých pojiv. Nejnovější směsná suchá pojiva na bázi laktosy, kterými

se zabývá tato práce, jsou pomocné látky, kde je spojeno suché pojivo s mazadlem. Konkrétně se jedná o látky LubriTose[™] SD (96 % sprejově sušené laktosy + 4 % glycerol monostearátu) a LubriTose[™] AN (96 % anhydrátu laktosy + 4 % glycerol monostearátu). U těchto látek je v práci hodnocena pevnost a doba rozpadu tablet v závislosti na lisovací síle a energetický profil lisování. Parametry jsou srovnávány s fyzikálními směsmi příslušných laktos se 4 % glycerol monostearátu, ale i dalšími mazadly v téže koncentraci.

Experimentální část

Použité látky

V práci byla použita směsná suchá pojiva na bázi laktosy LubriTose[™] SD a LubriTose[™] AN (KerryBioScience, USA), dále sprejově sušená laktosa SuperTab[®] 11SD (DMV – Fonterra Excipients, SRN), anhydrát β -laktosy SuperTab[®] 21AN (DMV – Fonterra Excipients, SRN). Jako mazadla byly použity glycerol monostearát (ERCA, Itálie), stearan hořečnatý (Acros Organics, USA), Poloxamer 407 – Lutrol[®] micro 127 (BASF, SRN), stearyl fumarát sodný – Lubripharm[™] SSF (SPI Pharma, Francie).

Distribuce velikosti částic suchých pojiv uvedená v certifikátu analýzy výrobců byla následující:

LubriTose[™] SD: 1 % > 400 μ m, 8 % > 149 μ m, 60 % > 74 μ m,
LubriTose[™] AN: 3 % > 400 μ m, 47 % > 149 μ m, 27 % > 74 μ m,
SuperTab[®] 11SD: 100 % < 250 μ m, 47 % < 100 μ m, 12 % < 45 μ m,
SuperTab[®] 21AN: 87 % < 250 μ m, 55 % < 150 μ m, 17 % < 45 μ m.

Příprava tabletovin

Testováno bylo celkem 10 tabletovin následujícího složení:

- LubriTose SD,
- LubriTose AN,
- SuperTab 11SD se 4 % mazadla (glycerol monostearát, stearan hořečnatý, Poloxamer 407, stearyl fumarát sodný),
- SuperTab 21AN se 4 % mazadla (glycerol monostearát, stearan hořečnatý, Poloxamer 407, stearyl fumarát sodný).

Směsi SuperTabu 11SD a 21AN s jednotlivými mazadly byly připraveny mísením v mísící krychli KB 15S o objemu 3,5 l (Erweka GmbH, Hausenstamm, SRN). Doba mísení byla 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, SRN) pomocí speciální matrice s dolním a horním trnem. Lisovací síly byly u směsných suchých pojiv 9, 11, 13 kN a u směsí SuperTabu 11SD a SuperTabu 21AN s mazadly 11 kN. Od každé lisovací síly bylo připraveno 16 tablet. Rychlost lisování byla 40 mm min^{-1} , předzátížení bylo 2 N a rychlost předzátížení 2 mm s^{-1} . Tablety měly cylindrický tvar bez fazet o průměru 13 mm, jejich hmotnost byla $0,5 \pm 0,001 \text{ g}$. Počítačový program testXpert V 9.01 zaznamenával u 10 tablet z každé tabletovinu lisovací proces prostřednictvím záznamu „síla – dráha“ a číselně vyhodnotil energetickou bilanci lisování, tedy jednotlivé typy energií. Jednalo se o energii E_1 , energii spotřebovanou na tření, dále E_2 , což je energie akumulovaná tabletou po vylisování a energii E_3 , energii uvolněnou během dekomprese⁷. Další vypočítané parametry byly celková energie E_{max} , což je součet všech energií, a plasticita (Pl), která se určuje z výše uvedených energií podle rovnice⁷:

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

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 určena z rovnice⁸:

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

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

Měření doby rozpadu tablet

Doba rozpadu byla měřena vždy u 6 tablet od každé lisovací síly nejméně 24 hodin po vylisování na přístroji pro testování doby rozpadu tablet Erweka ZT 301 (Erweka GmbH, Hausenstamm, SRN) metodou popsanou v Českém lékopise 2009 – Doplněk 2010 (cit.⁹). Test se prováděl bez disků v prostředí čišťené vody temperované na $37 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$. Tablety se považovaly za rozpadlé ve chvíli, kdy na síťce trubice nebyl žádný zbytek.

Statistické zpracování výsledků

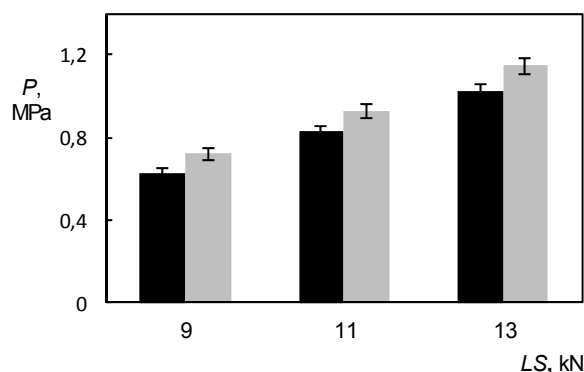
Experimentálně získané hodnoty pevnosti tablet v tahu a doby rozpadu byly statisticky zpracovány počítačovými programy Excel a Qcexpert. Hodnoty energií a plasticity statisticky zpracoval počítačový program testXpert V 9.01 přímo při lisování. Průměrné hodnoty se směrodatnými odchylkami pevnosti a doby rozpadu tablet byly graficky zpracovány, průměrné hodnoty se směrodatnými odchylkami energií a plasticity byly vloženy do ta-

bulky. V případě nejasnosti rozdílu v hodnotách byl použit nepárový t-test na hladině významnosti 0,05.

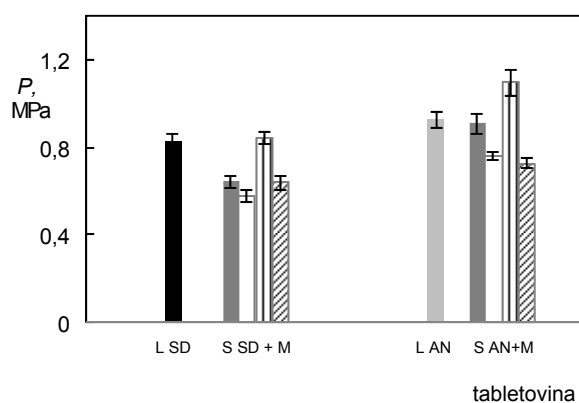
Výsledky a diskuse

Cílem práce bylo zhodnotit a porovnat pevnost, dobu rozpadu tablet a energetický profil lisování v závislosti na lisovací síle u směsných suchých pojiv LubriTose SD a LubriTose AN. Dalším cílem bylo porovnat tyto parametry s fyzikálními směsmi příslušných laktos s různými mazadly v jedné koncentraci. LubriTose SD obsahuje 96 % sprejově sušené laktosy a 4 % glycerol monostearátu, proto se odpovídající fyzikální směsi s mazadly připravovaly ze sprejově sušené laktosy SuperTab 11SD. LubriTose AN obsahuje 96 % anhydrátu laktosy a 4 % glycerol monostearátu, proto byl jako odpovídající laktosa do fyzikální směsi zvolen SuperTab 21AN. Koncentrace mazadla v porovnávacích směsích byla 4%, stejně jako je glycerol monostearátu ve směsných suchých pojivech. Testována byla mazadla glycerol monostearát, stearan hořčičnatý, Poloxamer 407 a stearyl fumarát sodný. Lisovací síly byly voleny tak, aby se pevnosti tablet pohybovaly cca v optimálním rozmezí pevnosti tablet od 0,56 do 1,12 MPa (cit.¹⁰). U směsných suchých pojiv se hodnotila i závislost na lisovací síle, jejíž hodnoty byly 9, 11 a 13 kN. Fyzikální směsi laktos s mazadly se lisovaly lisovací silou 11 kN. Výsledky práce jsou uvedeny ve čtyřech obrázcích a jedné tabulce.

Na obr. 1 je uvedena závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle pro látky LubriTose SD a LubriTose AN. Z výsledku je patrné, že pevnost tablet roste s lisovací silou a pevnější tablety poskytuje LubriTose AN, přestože má vyšší podíl větších částic. Tato skutečnost poukazuje na vyšší obsah β -laktosy ve výchozím anhydrátu laktosy pro přípravu látky LubriTose AN než v amorfní fázi sprejově sušené laktosy, jako vstupního produktu pro přípravu látky LubriTose SD⁴. Na obr. 2 je uvedeno srovnání pev-



Obr. 1. Pevnost tablet v tahu v závislosti na lisovací síle; P – pevnost tablet v tahu; LS – lisovací síla, ■ LubriTose SD, ■ LubriTose AN



Obr. 2. Pevnost tablet v tahu při lisovací síle 11 kN; P – pevnost tablet v tahu; M – mazadlo; S SD – SuperTab 11 SD, S AN – SuperTab 21AN; ■ 4% glycerol monostearát, □ 4% stearan hořečnatý, ▨ 4% Poloxamer 407, ▩ 4% stearyl fumarát sodný, ■ LubriTose SD, ■ LubriTose AN

nosti tablet při lisovací síle 11 kN pro fyzikální směsi sprejově sušené laktosy SuperTabu 11SD a anhydátu β -laktosy SuperTabu 21AN s testovanými mazadly v koncentraci 4%. V obrázku jsou i hodnoty pevnosti pro směsná suchá pojiva LubriTose SD a LubriTose AN. Hodnoty pevnosti tablet jsou vyšší pro směsi obsahující anhydrát β -laktosy, jež sice obsahuje vyšší podíl větších částic, ale vysoký podíl β -laktosy (84%) zlepšuje lisovatelnost. Porovnáme-li zvlášť jednotlivá směsná suchá pojiva s příslušnými fyzikálními směsmi, tak v případě sprejově sušené laktosy vykazují směsi s mazadly nižší hodnoty pevnosti, s výjimkou směsi s Poloxamerem 407, než je tomu

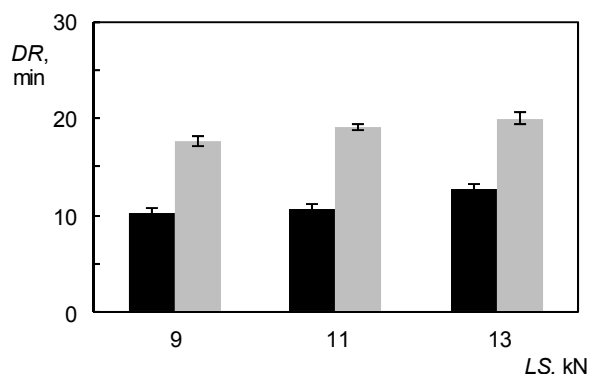
u směsného suchého pojiva LubriTose SD. Tedy i fyzikální směs s odpovídajícím mazadlem glycerol monostearátem vykazuje výrazně nižší pevnost tablet, která zároveň není statisticky odlišná od hodnoty pro směs se stearyl fumarátem sodným. Projevuje se zde výhoda „co-processingu“, která v tomto případě spočívá v zabudování mazadla do částicové struktury sprejově sušené laktosy, čímž se odstraňuje krok mísení s mazadlem. Během mísení se vytváří povrchový film mazadla na částicích suchého pojiva, což často vede ke snížení pevnosti tablet, především u plasticky deformovatelných látek¹¹. Výsledky plasticity uvedené v tab. I potvrzují její vyšší hodnoty právě u směsi se sprejově sušenou laktosou. V případě směsi anhydátu β -laktosy s mazadly se hodnota pevnosti tablet pro směs s glycerol monostearátem statisticky významně neliší od hodnoty pro látku LubriTose AN. Vyšší hodnotu vykazuje směs anhydátu β -laktosy s Poloxamerem 407, naopak nejnižší hodnota je u směsi se stearyl fumarátem sodným, v případě sprejově sušené laktosy je u směsi se stearanem hořečnatým. Na obr. 3 je uvedena závislost doby rozpadu na lisovací síle pro směsná suchá pojiva. Doba rozpadu roste s lisovací silou a je delší v případě látky LubriTose AN. Tato skutečnost souvisí s malými póry v tabletách a s přítomností anhydátu α -laktosy ve vstupním produktu pro přípravu LubriTosy AN, který precipituje během penetrace vody do výlisku⁴. Obr. 4 zobrazuje hodnoty doby rozpadu tablet při 11 kN z fyzikálních směsí a směsných suchých pojiv. Hodnoty, kde je přítomen anhydrát laktosy, jsou opět vyšší z důvodu 16% obsahu α -anomeru, který zde opět precipituje. LubriTose SD poskytuje tablety s delší dobou rozpadu než odpovídající směs sprejově sušené laktosy s glycerol monostearátem a než směsi s Poloxamerem 407 a stearyl fumarátem sodným. Znamená to, že mazadlo glycerol monostearát zabudované „co-processingem“ do sprejově sušené laktosy

Tabulka I

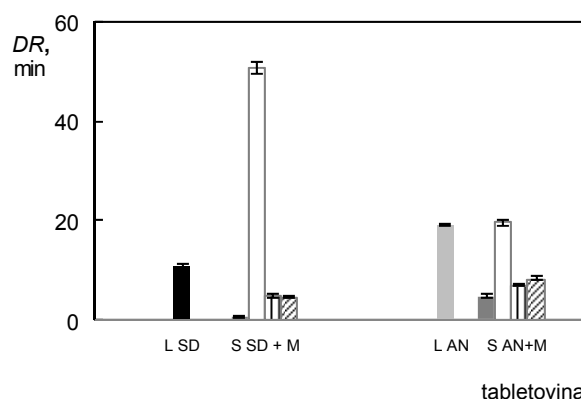
Hodnoty energií a plasticity při lisovací síle 11 kN

Tabletovina	E_{\max}^g [J] (s^h [J])	E_1^i [J] (s [J])	E_2^j [J] (s [J])	E_3^k [J] (s [J])	Pl^l [%] (s [%])
LubriTose SD	16,7 (0,16)	8,69 (0,16)	5,74 (0,03)	2,22 (0,01)	72,14 (0,12)
S SD ^a +4% gm ^b	15,6 (0,15)	8,64 (0,14)	4,73 (0,04)	2,22 (0,01)	68,07 (0,22)
S SD+ 4% st ^c	14,7 (0,11)	7,93 (0,09)	4,57 (0,03)	2,25 (0,01)	67,03 (0,17)
S SD + 4% P407 ^d	15,4 (0,22)	8,28 (0,23)	4,84 (0,07)	2,27 (0,03)	68,05 (0,30)
S SD + 4% sf ^e	14,5 (0,20)	7,71 (0,19)	4,50 (0,04)	2,29 (0,03)	66,29 (0,16)
LubriTose AN	13,1 (0,26)	6,84 (0,23)	4,04 (0,05)	2,22 (0,02)	64,52 (0,14)
S AN ^f +4% gm	12,7 (0,30)	6,76 (0,30)	3,73 (0,03)	2,21 (0,02)	62,81 (0,26)
S AN+ 4% st	11,5 (0,28)	5,89 (0,25)	3,41 (0,05)	2,21 (0,01)	60,68 (0,37)
S AN+ 4% P407	12,3 (0,18)	6,29 (0,18)	3,75 (0,05)	2,23 (0,03)	62,75 (0,19)
S AN + 4% sf	11,5 (0,21)	5,89 (0,22)	3,41 (0,04)	2,21 (0,01)	60,68 (0,29)

^a SuperTab 11SD; ^b glycerol monostearát; ^c stearan hořečnatý; ^d Poloxamer 407; ^e stearyl fumarát sodný; ^f SuperTab 21AN; ^g maximální energie; ^h směrodatná odchylka; ⁱ energie na tření; ^j energie akumulovaná tabletou při lisování; ^k energie dekomprese; ^l plasticita



Obr. 3. Doba rozpadu tablet v závislosti na lisovací síle; DR – doba rozpadu tablet; LS – lisovací síla; ■ LubriTose SD, ■ LubriTose AN



Obr. 4. Doba rozpadu tablet při lisovací síle 11 kN; DR – doba rozpadu tablet; M – mazadlo; S SD – SuperTab 11 SD, S AN – SuperTab 21AN; ■ 4% glycerol monostearát, □ 4% stearan hořečnatý, ▨ 4% Poloxamer 407, ▩ 4% stearyl fumarát sodný, ■ LubriTose SD, ■ LubriTose AN

zajišťuje nejen pevnější tablety, ale také jejich delší dobu rozpadu, což není příliš výhodné. Několikanásobně delší dobu rozpadu vykazuje směs sprejově sušené laktosy se steanem hořečnatým, což je dáno jeho vysokou hydrofobitou. LubriTose AN poskytuje také tablety s delší dobou rozpadu než odpovídající směs anhydrátu β -laktosy s glycerol monostearátem. Hodnoty doby rozpadu tablet z LubriTose AN se statisticky významně neliší od hodnot pro směs se steanem hořečnatým. Tablety s Poloxamerem 407 a stearyl fumarátem sodným vykazují delší dobu rozpadu než tablety s glycerol monostearátem.

Hodnoty energií lisování a plasticity jsou uvedeny v tab. I. Celková energie (E_{\max}) je vyšší u LubriTose SD a u fyzikálních směsí sprejově sušené laktosy s mazadly. Je to především díky vyšším hodnotám energie na tření (E_1) a energie akumulované tabletou po vylisování (E_2), neboť hodnoty energie dekomprese (E_3) jsou téměř stejné. Z porovnání LubriTose SD s fyzikálními směsmi sprejově sušené laktosy s mazadly vyplývá vyšší hodnota celkové energie u LubriTose SD, i když pevnost tablet je shodná s fyzikální směsí sprejově sušené laktosy s Poloxamerem 407. Hodnota energie na tření u LubriTose SD je srovnatelná s hodnotou u fyzikální směsi SuperTabu SD s glycerol monostearátem, směsi s ostatními mazadly vykazují hodnoty nižší. Energie akumulovaná tabletou po vylisování je také vyšší u LubriTose SD než u fyzikálních směsí s mazadly. Plasticita je u LubriTose SD a fyzikálních směsí sprejově sušené laktosy s mazadly vyšší než u LubriTose AN. LubriTose AN vykazuje také vyšší hodnoty celkové energie než jsou hodnoty u fyzikálních směsí anhydrátu laktosy s mazadly a to díky vyšším hodnotám energie akumulované tabletou a energie na tření. Hodnota energie na tření u LubriTose AN je velmi blízká s hodnotou pro fyzikální směs anhydrátu β -laktosy s glycerol monostearátem.

Práce vznikla díky firmám KerryBio-Science a DMV – Fonterra Excipients, které poskytly vzorky testovaných suchých pojiv.

LITERATURA

- Saha S., Shahiwala A. F.: Expert Opin. Drug Deliv. 6, 197 (2009).
- Nachaegari S. K., Bansal A. K.: Pharm. Tech. 28, 112 (2004).
- Gohel M. C., Jogani P. D.: J. Pharm. Pharm. Sci. 8, 76 (2005).
- Bolhuis G. K., de Waard H., v knize: *Pharmaceutical Powder Compaction Technology* (Čelik M., ed.), kap. 8, 2. vyd. Informa Healthcare, Londýn 2011.
- Bolhuis G. K., Chowhan Z. T., v knize: *Pharmaceutical Powder Compaction Technology* (Alderborn G., Nyström Ch., ed.), kap. 14. Marcel Dekker Inc., New York 1996.
- Bolhuis G. K., Armstrong N. A.: Pharm. Dev. Technol. 11, 111 (2006).
- Ragnarsson G., v knize: *Pharmaceutical Powder Compaction Technology* (Alderborn G., Nyström Ch., ed.), kap. 4. Marcel Dekker Inc., New York 1996.
- Fell J. T., Newton J. M.: J. Pharm. Sci. 59, 688 (1970).
- Český lékopis 2009 – Doplněk 2010, Grada Publishing a.s., Praha 2010.
- Belousov V. A.: Chim. Farm. Ž. 10, 105 (1976).
- Bolhuis G.K., Hölzer A. W., v knize: *Pharmaceutical Powder Compaction Technology* (Alderborn G., Nyström Ch. ed.), kap. 16. Marcel Dekker Inc., New York 1996.

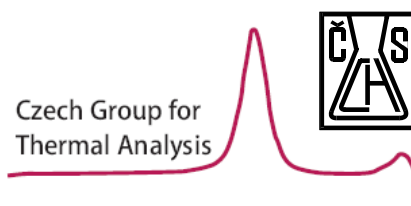
J. Mužíková and K. Holubová (*Department of Pharmaceutical Technology, Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové*): **New Co-processed Dry Binders Based on Lactose in Direct Compression of Tablets**

The paper evaluates and compares the strength and disintegration time of tablets and the energy profile of

compression in dependence on compression force in the co-processed dry binders LubriTose™ SD and LubriTose™ AN. These substances are further compared in these parameters with the physical mixtures of the pertinent lactoses with various lubricants in a concentration of 4 %. The lubricants employed included glycerol monostearate, magnesium stearate, Poloxamer 407, and sodium stearyl fumarate.

**4th Joint Czech-Hungarian-Polish-Slovak Thermoanalytical Conference,
24.6.-27.6.2013,
Pardubice, Czech Republic**

WWW.THERMAL-ANALYSIS.CZ



HISTORY AND SCOPE

The 4th Joint Czech-Hungarian-Polish-Slovak Thermoanalytical Conference is another in a series of meetings of the four national thermoanalytical groups – Czech, Hungary, Polish and Slovak. The conference originated within 2005-2006 when the Heads of national thermoanalytical groups decided to merge their local conferences into an international one with a higher scientific impact. After Sopron (Hungary, 2007), Zakopane (Poland, 2009) and Stará Lesná (High Tatras – Slovakia, 2011), in 2013 the conference is held on 24-27 June 2013 in Pardubice (Czech Republic).

The 4th joint thermoanalytical conference of four states is going to be organized by Czech Group for Thermal Analysis (Czech Chemical Society) and University of Pardubice, Faculty of Chemical Technology.

TOPICS

- TA and inorganic, organic and biological materials;
- kinetics and reactivity of solids;
- solution calorimetry;
- food systems;
- new solutions in theory and instrumentations.

...

Any other topics are welcome.

GENERAL INFORMATION

Date: 24th to 27th June 2013.

Language: English.

Presentations: plenary lectures (40 min), oral presentations (25 min), posters (90×110 cm).

Registration, full text submission and payment deadline: **31st March 2013**.

The accepted contributions can be published in the Special Issue of Journal of Thermal Analysis and Calorimetry.

More information: <http://www.thermal-analysis.cz>