

VLIV NOVÉ KLUZNÉ LÁTKY SYLOIDU NA LISOVÁNÍ TABLET LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

PAVEL ONDREJČEK, MILAN ŘEHULA,
PETRA SVAČINOVÁ, JAN STONIŠ a MILOSLAVA
RABIŠKOVÁ

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

Došlo 21.5.13, přepracováno 7.2.14, přijato 13.3.14.
Rukopis byl zařazen k tisku v rámci placené služby urychleného publikování.

Klíčová slova: tablety, kluzné látky, mikronizovaný syntetický oxid křemičitý, stearan hořečnatý, stearyl fumarát sodný, mikrokrystalická celulóza, parametry rovnice lisování

Úvod

Pro výrobu tablet je nezbytné použití kluzných látek. Bez těchto látek dochází k lepení tabletové směsi na lisovací trny a následně po krátké době lisování k zastavení tabletovacího lisu. Jsou to pomocné látky, které se ve fázi přípravy tabletové směsi adsorbují na povrchu zrněného prášku nebo částic pomocných nebo léčivých látek. Ve fázi násypu tabletové směsi z násypky do matrice snižují kluzné látky tření mezi částicemi navzájem nebo mezi částicemi a stěnou násypky. Důsledkem sníženého tření je rovnoměrné plnění matrice tabletovanou směsí a zajištění požadované hmotnostní nebo obsahové stejnoměrnosti lisovaných tablet. Ve fázi komprese tabletové směsi kluzné látky urychlují fázi předlisování, ve které se vytlačuje vzduch z mezičásticových prostor, dále zamezují přilepení lisovaných látek na lisovací trny a odvádějí teplo z lisované tablety do lisovací matrice. Ve fázi vysouvání tablety z matrice snižují tření mezi vysouvanou tabletou a matricí, zamezují tak víčkování tablet.

Klasickou a hojně používanou kluznou látkou je stearan hořečnatý, sumární vzorec $C_{36}H_{70}MgO_4$, molekulová hmotnost 591,2 (cit.¹). Splňuje výše uvedené funkce kluzných látek. Jeho nevýhodou je jeho hydrofobní charakter. Ten způsobuje snížení mechanické odolnosti tablet, prodlužuje dobu rozpadu tablet a zpomaluje rychlost uvolňování léčivých látek z tablet. Jako kluzná látka se používá v koncentraci 0,25 až 5 %. Teplotu tání má v rozmezí od 117 do 150 °C, při lisování tablet proto netaje. Strukturální vzorec stearanu hořečnatého je na obr. 1. Inkompatibilní je s léčivými látkami charakteru silných kyselin a zásad nebo

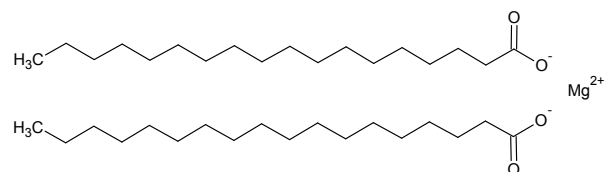
solemi železa. Tuto látku proto není možné použít u tablet s kyselinou acetylsalicylovou. Zároveň má nestandardní složení. Podle provenience může obsahovat rozdílné množství kyseliny stearové, která má nižší účinnost než stearan hořečnatý. Ve farmaceutické praxi se proto projevuje snaha nahradit tuto kluznou látku jinou, která by měla nižší negativní vliv na mechanické a biofarmaceutické charakteristiky tablet a na stabilitu lisované léčivé látky.

Mezi novější kluzné látky patří stearyl fumarát sodný, sumární vzorec má $C_{22}H_{39}NaO_4$, molekulovou hmotnost 390,5 (cit.¹). Používá se v koncentraci 0,5 až 2,0 %, tedy v koncentraci nižší než stearan hořečnatý. Má vyšší teplotu tání 224 až 245 °C. Strukturální vzorec stearyl fumarátu sodného je uveden na obr. 2. Vytváří méně inkompatibilit než stearan hořečnatý, interaguje např. s chlorhexidin acetátem. V porovnání se stearem hořečnatým umožňuje více hydrofilní stearyl fumarát sodný rychlejší absorpci vody do tablet². Rovněž doba rozpadu tablet je nižší u tablet se stearyl fumarátem sodným než stearem hořečnatým³. Tablety, ve kterých byl použit stearyl fumarát sodný, mají vyšší pevnost než tablety se stearem hořečnatým⁴. Dále se použitím stearyl fumarátu sodného místo stearanu hořečnatého zvyšuje rychlost uvolňování léčivé látky z tablet, nebo tobulek plněných granulátem potaženým kluznou látkou⁵. Síla potřebná k vytlačení tablety z matrice je ale nižší u stearanu hořečnatého než u stearyl fumarátu sodného⁶.

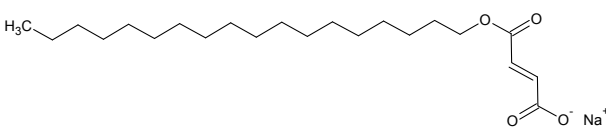
Novou kluznou látkou je Syloid 244 FP EU, mikronizovaný syntetický oxid křemičitý. Je to bílý sypký prášek bez chuti a zápachu. Průměrná velikost částic je 2,5 až 3,7 μm. Částice Syloidu mají velké množství povrchových a vnitřních pórů⁷ (obr. 3). Sto gramů Syloidu je schopno navázat do pórů až tři sta gramů kapalných látek⁸.

Jedná se o polyfunkční pomocnou látku. Syloid je možné použít jako nosiče léčivých látek, vysoušedlo, protispékavou látku, nebo jako látku k potahování tablet. Může zvyšovat pevnost tablet, snižovat jejich oděr, a kapilárním efektem urychlovat rozpad tablet. V koncentraci 0,25 až 2,0 % se může použít jako kluzná látka.

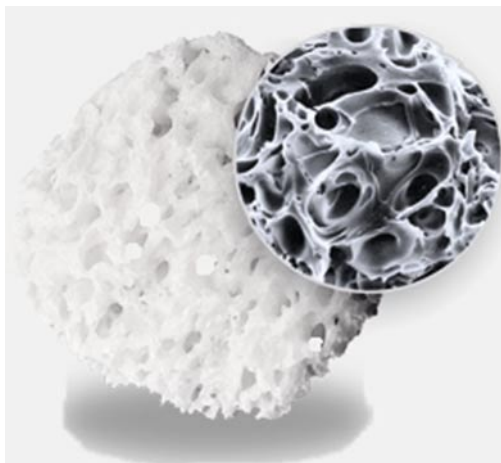
Poznatků o využití této pomocní látky je v odborné literatuře málo. Cílem této práce je porovnat klasickou



Obr. 1. Vzorec stearanu hořečnatého



Obr. 2. Vzorec stearyl fumarátu sodného



Obr. 3. Pórovitá struktura Syloidu 244 FP EU

kluznou látku stearan hořečnatý s modernějším stearylfulmarátem sodným a novou kluznou látkou Syloidem 244 FP EU. Hodnocení bylo provedeno na základě porovnání parametrů rovnice lisování a pevnosti tablet, zjišťovaných metodou měření kinetiky drcení tablet.

Experimentální část

Použité pomocné látky

V práci byla použita jako plniva mikrokrytalická celulóza Avicel PH 200 od firmy FMC Europe N.V, Belgie. Ve funkci kluzných látek byly testovány stearan hořečnatý a stearylfulmarát sodný PRUV, obě od firmy JRS Pharma GmbH and Co. KG, SRN, a dále mikronizovaný syntetický oxid křemičitý Syloid 244 FP EU, firmy Grace GmbH and Co. KG, SRN. V názvech surovin se uplatňují zásady českého lékopisného názvosloví.

Příprava tabletovin

Směsi tabletovin obsahovaly mikrokrytalickou celulózu a kluzné látky stearan hořečnatý, stearylfulmarát sodný nebo mikronizovaný syntetický oxid křemičitý v množství 0,0, 1,0 a 2,0 %. Homogenizace probíhala mísením 100 g směsi v misíci krychli o objemu 3,5 dm³ (Erweka GmbH, SRN) po dobu 5 min při rychlosti míchání 16 otáček za minutu.

Charakterizace částic tabletovin

Objemy tabletovin pro výpočet Carrova indexu^{9,10} a Hausnerova indexu^{10,11} byly změřeny na přístroji SVM 102 (Erweka GmbH, SRN).

Příprava tablet

Tablety pro hodnocení parametrů rovnice lisování byly lisovány z tabletovin v lisovacím přípravku (Adamus HT, Machine Factory Group, Polsko) v zařízení pro testování pevnosti materiálu v tlaku a tahu T1-FRO 50 (Zwick GmbH, SRN). Matrice lisovacího zařízení měla průměr 13 mm, navážky tabletovin měly hmotnost 500 mg s přesností ± 0,5 mg. Tablety byly lisovány při tomto nastavení přístroje: vzdálenost čelistí 117 mm, rychlost horního trnu 2 mm s⁻¹, předzatížení 2 N, při padesáti lisovacích tlacích v rozmezí od 0,38 do 301,36 MPa. Zařízení u každé lisované tablety zaznamenávalo lisovací sílu a výšku lisovaného materiálu. Ze samotného plniva i jednotlivých směsí tabletovin bylo vylisováno a hodnoceno vždy 20 tablet.

Tablety pro hodnocení parametrů mechanické odolnosti byly lisovány za stejných podmínek, pouze byly lisovány při jednom lisovacím tlaku 75,34 MPa.

Výpočet parametrů rovnice lisování¹²

Pro výpočet parametrů rovnice lisování byla použita rovnice:

$$\frac{V}{V_0} = A_1 \cdot e^{-\frac{1}{t_1} p} + A_2 \cdot e^{-\frac{1}{t_2} p} + A_3 \cdot e^{-\frac{1}{t_3} p} + \frac{V_\infty}{V_0} \quad (1)$$

kde V je objem (mm³) při tlaku p (MPa), V_0 počáteční objem (mm³), A_i objemová redukce a $1/t_i$ rychlost příslušné fáze lisovacího procesu (MPa⁻¹) a V_∞ objem tabletovin při nekonečně vysokém tlaku (mm³).

Pro výpočet energetické náročnosti jednotlivých fází lisovacího procesu byla použita rovnice:

$$E_i = V_0 \cdot A_i \cdot t_i \quad (2)$$

kde E_i je energie příslušné fáze lisovacího procesu (mJ), V_0 počáteční objem (mm³), A_i objemová redukce a t_i parametr popisující rychlost (MPa) příslušné fáze lisovacího procesu.

Rovnice lisování rozděluje lisovací proces do tří dějů, které probíhají současně. První děj charakterizuje fázi předlisování tabletovin, druhý děj fázi elastické deformace částic a třetí fázi plastické deformace částic a tvorbu tablety.

Stanovení parametrů mechanické odolnosti tablet

Parametry mechanické odolnosti byly měřeny v zařízení pro testování pevnosti materiálu v tlaku a tahu T1-FRO 50 (Zwick GmbH, SRN). Při měření byla použita měřicí hlava registrující maximální sílu 2,5 kN. Přístroj při měření zaznamenával dráhu drtícího trnu a sílu, při které došlo k prasknutí tablety. U každé skupiny tablet bylo měřeno 20 kusů. Mezi vylisováním tablet a drcením byla minimálně 24 h prodleva na relaxaci tablet.

Ze zjištěných sil potřebných pro rozdrčení tablety byla vypočítána radiální pevnost podle vzorce¹³:

$$\sigma = \frac{2 \cdot F}{\pi \cdot d \cdot h} \quad (3)$$

kde σ je radiální pevnost (MPa), F síla potřebná pro rozdrčení tablety (N), d průměr tablety (mm) a h výška tablety (mm).

Statistické hodnocení experimentálních dat

K získání základních dat popisujících lisovací proces byl použit řídicí software zařízení pro testování pevnosti materiálu v tlaku a tahu T1-FRO 50 TestXpert v9.01 (Zwick GmbH, SRN). Pro zjištění a výpočet parametrů lisovací rovnice byl použit program OriginPro 7.5 (Originlab Corporation, MA, USA). Tato data byla poté statisticky hodnocena v programu QC Expert 3.3 (TriloByte Statistical Software, ČR). Pro hodnocení vlivu typu a koncentrace kluzné látky byl použit vícefaktorový test ANOVA ($P = 0,05$) a výsledky byly pro zvýšení přehlednosti zpracovány do krabicových grafů. Krabicový graf graficky zobrazuje minimální hodnotu, první kvartil, medián, třetí kvartil a maximální hodnotu sledovaného parametru.

Tabulka I

Objemové redukce pro jednotlivé fáze lisovacího procesu mikrokrystalické celulosy a jejich směsí s kluznými látkami

Směs	A_1	A_2	A_3
Tabletovina bez kluzné látky	0,172 ± 0,003	0,453 ± 0,001	0,374 ± 0,002
Stearyl fumarát sodný 1 %	0,166 ± 0,002	0,456 ± 0,001	0,377 ± 0,002
Stearyl fumarát sodný 2 %	0,150 ± 0,006	0,450 ± 0,003	0,399 ± 0,004
Stearan hořečnatý 1 %	0,155 ± 0,005	0,450 ± 0,002	0,394 ± 0,004
Stearan hořečnatý 2 %	0,136 ± 0,002	0,442 ± 0,002	0,421 ± 0,001
Mikronizovaný oxid křemičitý 1 %	0,164 ± 0,010	0,446 ± 0,005	0,389 ± 0,006
Mikronizovaný oxid křemičitý 2 %	0,155 ± 0,009	0,437 ± 0,005	0,407 ± 0,006

Tabulka II

Rychlosti objemových redukcí pro jednotlivé fáze lisovacího procesu mikrokrystalické celulosy a jejich směsí s kluznými látkami

Směs	$1/t_1$ [MPa ⁻¹]	$1/t_2$ [MPa ⁻¹]	$1/t_3$ [MPa ⁻¹]
Tabletovina bez kluzné látky	1,50 ± 0,06	0,092 ± 0,001	0,0075 ± 0,0001
Stearyl fumarát sodný 1 %	1,44 ± 0,04	0,089 ± 0,001	0,0072 ± 0,0001
Stearyl fumarát sodný 2 %	1,67 ± 0,09	0,084 ± 0,001	0,0070 ± 0,0002
Stearan hořečnatý 1 %	1,71 ± 0,07	0,083 ± 0,002	0,0069 ± 0,0001
Stearan hořečnatý 2 %	1,39 ± 0,06	0,073 ± 0,001	0,0063 ± 0,0001
Mikronizovaný oxid křemičitý 1 %	1,60 ± 0,11	0,089 ± 0,002	0,0073 ± 0,0002
Mikronizovaný oxid křemičitý 2 %	1,79 ± 0,13	0,087 ± 0,003	0,0072 ± 0,0002

Výsledky a diskuse

Charakterizace tabletovin

Získané hodnoty Hausnerova indexu se pohybovaly v rozmezí od 1,17 do 1,22, hodnoty Carrova indexu byly v rozmezí od 14,50 do 17,92. Oba indexy hodnotí tokové vlastnosti prachů a tabletovin. Podle hodnocení Českého lékopisu 2009 (cit.¹⁰) jsou tokové vlastnosti tabletovin dobré nebo přiměřené.

Vliv kluzných látek na fázi předlisování částic

První fáze lisovacího procesu začíná dotykem horního trnu s povrchem lisovaného materiálu a končí přímým dotykem povrchů lisovaných částic. Během tohoto procesu dochází k přibližování částic, k redukci interpartikulárních pórů, přeuspořádání částic. Proces je doprovázen povrchovým třením částic.

S rostoucí koncentrací kluzných látek v tabletovinách se parametr A_1 snižuje (tab. I), zvyšuje se počet částic kluzných látek, které se adsorbují na povrchu částic mikrokrystalické celulosy. Zároveň dochází k vyplňování nerovností na povrchu částic plniva. Zlepšují se tak tokové vlastnosti směsi. Tabletovina s kluznými látkami vpravená do matrice zaujímá menší objem v důsledku obsahu men-

Tabulka III

Energetické hodnoty pro jednotlivé fáze lisovacího procesu mikrokrytalické celulosy a jejich směsí s kluznými látkami

Směs	E_1 [J]	E_2 [J]	E_3 [J]
Tabletovina bez kluzné látky	$0,135 \pm 0,005$	$5,816 \pm 0,005$	$58,935 \pm 0,444$
Stearyl fumarát sodný 1 %	$0,130 \pm 0,004$	$5,795 \pm 0,006$	$58,999 \pm 0,473$
Stearyl fumarát sodný 2 %	$0,098 \pm 0,004$	$5,854 \pm 0,010$	$61,844 \pm 1,413$
Stearan hořečnatý 1 %	$0,098 \pm 0,004$	$5,823 \pm 0,009$	$61,179 \pm 0,970$
Stearan hořečnatý 2 %	$0,097 \pm 0,005$	$6,000 \pm 0,001$	$66,415 \pm 0,856$
Mikronizovaný oxid křemičitý 1 %	$0,117 \pm 0,009$	$5,699 \pm 0,001$	$61,300 \pm 0,160$
Mikronizovaný oxid křemičitý 2 %	$0,099 \pm 0,006$	$5,700 \pm 0,002$	$63,921 \pm 0,124$

šího množství interpartikulárního vzduchu mezi částicemi plniva. S rostoucí koncentrací kluzné látky se současně se snižováním parametru A_1 zvyšuje rychlost objemové redukce (tab. II) a snižuje se spotřebovaná energie (tab. III). Pokud se jedná o hodnocení parametrů A_1 , ke stejnému závěru jsme dospěli při hodnocení Hausnerova indexu nebo Carrova indexu. S rostoucí koncentrací kluzné látky se hodnoty těchto indexů snižují.

Na proces předlisování má zásadní vliv typ kluzné látky. Základní a v praxi nejčastěji používanou kluznou látkou je stearan hořečnatý. Z výsledků vyplývá, že má nejlepší kluzné vlastnosti, má nejnižší hodnotu parametru A_1 a nejnižší spotřebu energie. Jeho nevýhodou je ovšem nízká rychlost redukce objemu. Stearan hořečnatý je hydrofobní látka. Naproti tomu stearyl fumarát sodný je méně hydrofobní. Oproti stearanu hořečnatému má vyšší hodnotu parametru A_1 a současně daný děj spotřebuje více energie. Rychlost redukce objemu je závislá na koncentraci kluzné látky. Při obsahu 1 % kluzné látky byla zjištěna vyšší rychlost redukce objemu u stearanu hořečnatého. Naproti tomu u směsi obsahující 2 % kluzné látky byla rychlost redukce objemu vyšší u stearyl fumarátu sodného. Hlavní příčinou rozdílného chování uvedených kluzných látek ve fázi předlisování je rozdílná forma částic. Stearan hořečnatý tvoří jednotlivé jemné krystaly¹ o velkém povrchu $1,6$ až $14,8 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$, stearyl fumarát sodný vytváří aglomeráty plochých diskovitých částic o malém povrchu $1,2$ až $2,0 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$. Forma aglomerátů způsobuje nižší kluzné vlastnosti. Třetí porovnávanou kluznou látkou byl mikronizovaný syntetický oxid křemičitý. Jedná se o hydrofilní pomocnou látku. Svým působením na fázi předlisování tablet se více podobá stearyl fumarátu sodnému. Má srovnatelnou hodnotu objemové redukce A_1 , která spotřebuje méně energie. Má mírně zvýšenou rychlost redukce. Příčinou tohoto chování je kulovitý tvar částic kluzné látky.

Vliv kluzných látek na fázi elastické deformace částic

Druhý děj popisuje fázi elastické deformace částic. Částice se do sebe vtlačují, zmenšují svůj objem. Nedochozí však ke vzniku vazeb mezi povrchy částic. Při poklesu lisovacího tlaku částice nabývají původní objem. V případě částic polymerních plniv obsahujících póry se

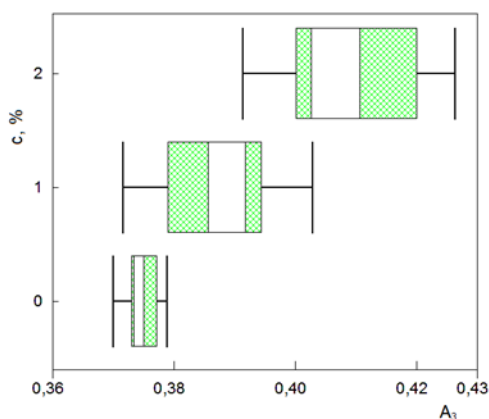
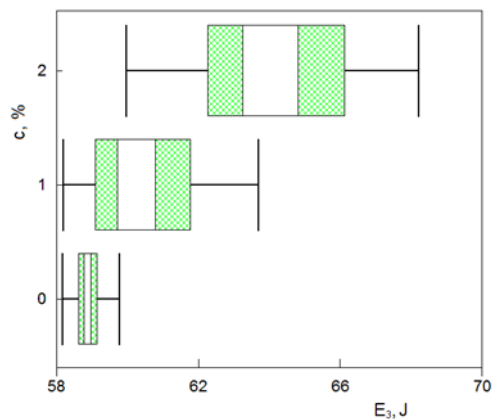
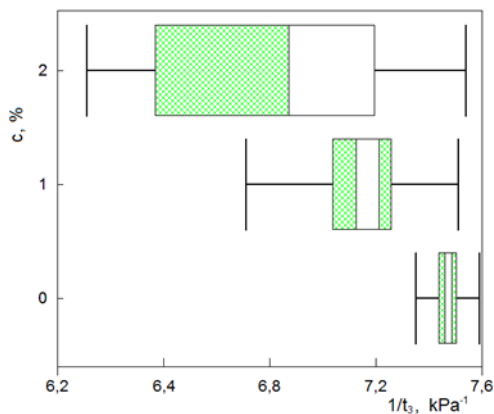
v této fázi lisovacího procesu vytlačuje vzduch z těchto intrapartikulárních pórů a póry zanikají.

S rostoucí koncentrací kluzných látek se snižuje objemová redukce A_2 (tab. I), a zákonitě se snižuje rychlost objemové redukce (tab. II) a zvyšuje se spotřebovaná energie (tab. III). Daný efekt se projevuje především při vzrůstu koncentrace kluzných látek od 1 do 2 %. Příčinu zjištěného stavu musíme hledat ve vlivu kluzných látek na redukcii vzduchu z intrapartikulárních pórů. U částic plniva bez kluzných látek nebo u částic plniva s 1 % kluzné látky je povrch částic plniva bez částic kluzné látky nebo jen omezeně kryt kluznou látkou. Ve fázi elastické deformace se proto může volně uvolňovat vzduch z intrapartikulárních pórů. V případě dvouprocentního obsahu kluzných látek částice kluzných látek plně obalují povrch částic plniv. Daný obal zamezuje nebo ztěžuje únik vzduchu z intrapartikulárních pórů a tím snižuje hodnotu parametru A_2 .

Při studiu vlivu typu kluzné látky na fázi elastické deformace se může předpokládat, že oproti stearanu hořečnatému stearyl fumarát sodný méně blokuje vytlačování vzduchu z intrapartikulárních pórů. V důsledku aglomerátové struktury částice kluzné látky nevytvořily na povrchu částic plniva souvislou vrstvu. Naopak tomu je v případě mikronizovaného syntetického oxidu křemičitého. Jeho kulovité částice o velikosti kolem $5 \mu\text{m}$ plně pokrývají povrch částice plniva a tím zamezují úniku vzduchu z intrapartikulárních pórů plniva. Má proto nejnižší hodnotu parametru A_2 . Stearyl fumarát sodný i mikronizovaný syntetický oxid křemičitý mají oproti stearanu hořečnatému vyšší rychlost objemové redukce a zároveň nižší spotřebu energie.

Vliv kluzných látek na fázi plastické deformace částic

Ve fázi plastické deformace částic se jednotlivé částice vtlačují do sebe, povrchy částic se přiblíží na vzdálenost, při které vznikají mezi povrchy částic interakce. U mikrokrytalické celulosy jako plniva se v této fázi lisovacího procesu uplatňují vodíkové vazby nebo vodíkové můstky. Jedná se zároveň o nejdůležitější fázi lisovacího procesu, během které se formuje tableta a její výsledné vlastnosti.

Obr. 4. Vliv koncentrace kluzné látky c na objemovou redukci fáze plastické deformace A_3 Obr. 6. Vliv koncentrace kluzné látky c na množství energie spotřebované ve fázi plastické deformace E_3 Obr. 5. Vliv koncentrace kluzné látky c na rychlost objemové redukce fáze plastické deformace $1/t_3$

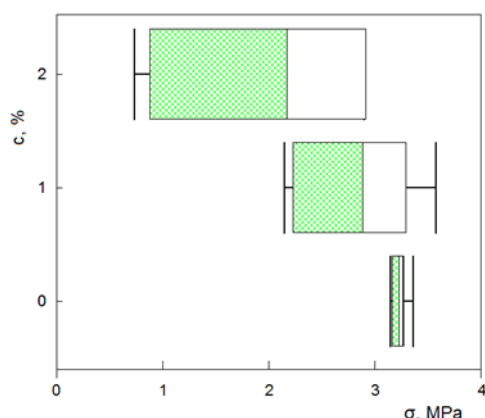
V této fázi lisovacího procesu se zvyšuje s rostoucí koncentrací kluzné látky objemová redukce (obr. 4 a tab. I). V případě samotného plniva bez kluzných látek částice plniva již neobsahují intrapartikulární póry, dochází pouze k přibližování makromolekulárních řetězců a podle jejich přiblížení ke tvorbě vazeb. Proto také má parametr A_3 u samotné mikrokrytalické celulosy nejnižší hodnotu. Se stoupající koncentrací kluzné látky se zvyšuje obsah intrapartikulárního vzduchu v částicích plniva. Při vyšším lisovacím tlaku, než je ten, který se aplikuje ve fázi elastické deformace, se již v této fázi vytlačuje vzduch z intrapartikulárních pórů. Důsledkem jsou vyšší hodnoty parametrů objemové redukce. S rostoucí koncentrací kluzné látky v tabletovinách se při zvyšování parametru A_3 snižuje rychlost redukce (obr. 5) a zvyšuje použitá energie (obr. 6).

Stearylfulmarát sodný má na rozdíl od stearanu hořčnatého nižší hodnotu parametru objemové redukce A_3 . Vzhledem k aglomerátové struktuře částic této kluzné látky se větší část vzduchu z intrapartikulárních pórů vytlačila už ve fázi elastické deformace. Na hodnotu parametru A_3 má vliv nižší obsah intrapartikulárních pórů v částicích plniva a dále pouze menší přiblížení polymerních řetězců mikrokrytalické celulosy. S ohledem na neagregátový charakter částic měly stearan hořčnatý i mikronizovaný syntetický oxid křemičitý přibližně stejnou hodnotu parametru objemové redukce. U stearylfulmarátu sodného byla nejnižší hodnota parametru A_3 a současně i nejnižší energie. Při porovnání rychlosti objemové redukce u studovaných kluzných látek se zjistilo, že oproti stearanu hořčnatému mají stearylfulmarát sodný i mikronizovaný syntetický oxid křemičitý vyšší rychlost objemové redukce. Vzrůst rychlosti objemové redukce pravděpodobně souvisí s hydrofilitou kluzných látek. S rostoucí hydrofilitou roste rychlost objemové redukce, stoupá množství interakcí mezi kluznou látkou a plnivem a zvyšuje se počet vznikajících vodíkových vazeb.

Výsledkem plastické deformace je tvorba vazeb. Na jejich množství je možno usuzovat ze stanovení pevnosti tablet (tab. IV).

Při sledování vlivu koncentrace kluzné látky na pevnost tablet bylo potvrzeno obecně známé zjištění, že s rostoucí koncentrací kluzné látky se pevnost tablet snižuje (obr. 7 a tab. IV). Důvodem je sterické stínění částic kluzné látky, bránící v místě částice kluzné látky tvorbě vazeb mezi přilehajícími povrchy lisovaného materiálu. Z daného pohledu s rostoucí koncentrací kluzné látky se zvyšuje objemová redukce i dodaná energie, snižuje se rychlost objemové redukce a především se snižuje pevnost tablet.

Vliv typu kluzné látky na pevnost tablet přímo závisí na hydrofilitě molekuly kluzné látky. V daném případě se samotná kluzná látka může podílet na vzniku vazeb. S růstem počtu hydrofílních skupin dochází ke vzniku



Obr. 7. Vliv koncentrace kluzné látky c na radiální pevnost tablet σ

většího počtu vazeb mezi částicemi kluzné látky a mikrokrytalickou celulosou. Pevnost tablet proto stoupá v pořadí kluzných látek stearan hořečnatý, stearylfulmarát sodný, mikronizovaný syntetický oxid křemičitý (obr. 7).

Závěr

Z výsledků této práce vyplývá, že stearan hořečnatý je ze zkoumaných látek neaktivnější kluznou látkou. Nejvíce ze všech použitých kluzných látek ovlivňoval většinu sledovaných parametrů. Jeho použití je ale spojené s řadou nevýhod. Snižuje pevnost tablet, zvyšuje oděr a dobu rozpadu tablet. Je inkompatibilní s řadou léčiv.

Mikronizovaný syntetický oxid křemičitý a stearylfulmarát sodný byly méně aktivní kluzné látky a jejich ovlivnění lisovacího procesu bylo obdobné. V některých případech byla při použití 2 % koncentrace účinnost mikronizovaného syntetického oxidu křemičitého srovnatelná s účinností stearanu hořečnatého. I přes nutnost použití vyšší koncentrace je použití mikronizovaného syntetického oxidu křemičitého výhodné. Snižování pevnosti tablet je minimální a u některých tabletovin se může pevnost tablet dokonce zvyšovat¹⁴. Rychlosti redukce objemu ve všech fázích lisovacího procesu jsou při srovnání zkoumaných kluzných látek nejvyšší u mikronizovaného syntetického oxidu křemičitého.

Výsledky práce potvrdily, že mikronizovaný syntetický oxid křemičitý má jako kluzná látka oproti stearanu hořečnatému mnohé výhodné vlastnosti a je plně využitelný v průmyslové výrobě tablet.

Děkujeme firmě IMCD Czech Republic s.r.o. za poskytnutí vzorků Avicelu PH 200.

Tabulka IV

Hodnoty radiálních pevností tablet lisovaných z mikrokrytalické celulosy a jejich směsí s kluznými látkami

Směs	σ [MPa]
Tabletovina bez kluzné látky	$3,24 \pm 0,07$
Stearylfulmarát sodný 1 %	$3,09 \pm 0,05$
Stearylfulmarát sodný 2 %	$2,56 \pm 0,08$
Stearan hořečnatý 1 %	$2,20 \pm 0,03$
Stearan hořečnatý 2 %	$0,83 \pm 0,05$
Mikronizovaný oxid křemičitý 1 %	$3,31 \pm 0,12$
Mikronizovaný oxid křemičitý 2 %	$2,80 \pm 0,08$

Seznam zkratk

$1/t_i$	rychlost objemové redukce příslušné fáze lisovacího procesu [MPa^{-1}]
A_i	objemová redukce příslušné fáze lisovacího procesu
c	koncentrace kluzné látky [%]
d	průměr tablety [mm]
E_i	energetická náročnost příslušné fáze lisovacího procesu [mJ]
F	drtící síla [N]
h	výška tablety [mm]
σ	radiální pevnost [MPa]
t_i	parametr popisující rychlost příslušné fáze lisovacího procesu [MPa]
V	objem lisovaného materiálu [mm^3]
V_0	počáteční objem lisovaného materiálu [mm^3]
V_∞	objem lisovaného materiálu při nekonečně vysokém tlaku [mm^3]

LITERATURA

- Rowe R. C., Sheskey P. J., Owen S. C.: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Pharmaceutical Press, New York 2006.
- Armstrong N. A., v knize: *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (Augsburger L. L., Hoag S. W., ed.), kap. 7. Informa Healthcare, New York 2008.
- Kuno Y., Kojima M., Nakagami H., Yonemochi E., Terada K.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 69, 986 (2008).
- Rizk S., Guyot J. C., Duru C., Gaudy D.: *Int. J. Pharm.* 126, 57 (1995).
- Desai D. S., Rubitski B. A., Varia S. A., Newman A. W.: *Int. J. Pharm.* 91, 217 (1993).
- Bolhuis G. K., Holzer A. W., v knize: *Pharmaceutical Powder Compaction Technology* (Celik M., ed.), kap. 9. Informa Healthcare, London 2011.
- http://www.grace.com/engineeredmaterials/images/silica_particle_free.jpg, staženo 4. března 2013.
- W. R. Grace & Co.-Conn.: Datasheet – SYLOID® 244 FP EU. W. R. Grace & Co.-Conn., Columbia, MD, USA 2011: http://www.discoverysciences.com/uploadedFiles/Preparative_and_Process/

- M318_Syloid244FP_EU.pdf, staženo 4. března 2013.
9. Carr R. L.: Chem. Eng. 72, 163 (1965).
 10. *Český lékopis 2009*, Grada Publishing, a.s., Praha 2009.
 11. Hausner H. H.: Int. J. Powder Metall. 3, 7 (1967).
 12. Rysl T., Řehula M., Adámek R., Klemra P.: Chem. Listy 105, 634 (2011).
 13. Fell J. T., Newton J. M.: J. Pharm. Sci. 59, 688 (1970).
 14. Feikus S., Fekete P., Huszár M.: Europ. J. Pharm. Sci. 25S1, S103 (2005).

P. Ondrejček, M. Řehula, P. Svačinová, J. Stoniš, and M. Rabišková (*Department of Pharmaceutical Technology, Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové*): **The Effect of a New Glidant Syloid on Pressing of Drug Tablets**

Glidants are important excipients in drug tablet production. They prevent sticking of the tablet components to the punches of the tablet press leading to its halt. Mg stearate, a classical hydrophobic glidant, has many negative properties, such as reduced tablet hardness, prolonged tablet disintegration and slowing down the drug release. It is also incompatible with strongly acid or alkaline drugs. A newer glidant Na stearyl fumarate and a new glidant Syloid (micronized synthetic amorphous silica gel) show better properties. The influence of the glidants on the parameters of the compaction equation at the stages of pre-compression and elastic and plastic deformation are studied. The effect of glidants on tablet hardness is evaluated as well. Syloid decreases the tablet hardness only very little and provides a higher rate of volume reduction in the compaction process.